

MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN
DER ERZEUGUNG EINES
DIABETES MELLITUS IM TIEREXPERIMENT

München 1962

Karl-Erich Brinkmann

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Möglichkeiten und Grenzen der Erzeugung eines Diabetes
mellitus im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Erich Brinkmann
aus Hamburg

München 1962

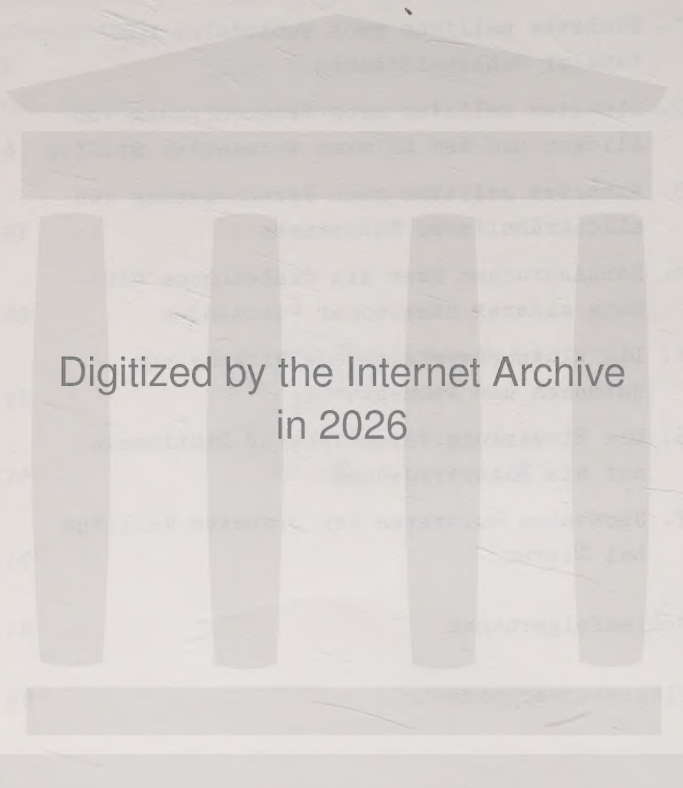
Druck: M. Fleischmann, München 13, Barer Straße 35, Telefon 221380

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Seitz
Mitberichterstatter: -
Dekan: Herr Prof. Dr. Seitz
Tag der mdl. Prfg.: 31.7.1962



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Auswertung des vorhandenen Schrifttums	2
1. Diabetes mellitus nach subtotaler und totaler Pankreatektomie	2
2. Diabetes mellitus nach Verabreichung von Alloxan und dem Alloxan verwandten Stoffen	6
3. Diabetes mellitus nach Verabreichung von alloxanähnlichen Substanzen	18
4. Beobachtungen über die diabetogene Wirkung anderer chemischer Substanzen	28
5. Die blutzuckersteigernde Wirkung von Hormonen und Fermenten	34
6. Die Einwirkung verschiedener Diätformen auf die Diabetesgenese	51
7. Spontanes Auftreten von Diabetes mellitus bei Tieren	71
III. Schlußfolgerungen	81
IV. Literaturverzeichnis	86



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0078

I. Einleitung:

Die Diabetesforschung hat in den vergangenen Jahren erheblichen Auftrieb bekommen durch erfolgreiche Arbeiten auf dem Gebiet des Kohlenhydratstoffwechsels und durch die Entdeckung verschiedener blutzuckersenkender Substanzen vom Typ der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide. Gerade bei der Erprobung dieser oralen Antidiabetika waren ausgedehnte tierexperimentelle Untersuchungen über Toxikologie und Wirkungsmechanismus unerlässlich. Leider hat sich aber gerade bei diesen Untersuchungen erwiesen, daß es um die Grundlagen dieser Art experimenteller Diabetesforschung schlecht bestellt ist. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, daß keine Form des experimentellen Diabetes beim Tier ohne weiteres auf die Bedingungen beim Menschen übertragbar ist.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, das vorliegende Schrifttum zu sichten und die Möglichkeiten zur Erzeugung eines experimentellen Diabetes zusammenzustellen. Außerdem soll versucht werden, eine Aussage zu machen, welche Formen des experimentellen Diabetes für Untersuchungen, die Vergleiche mit der Klinik anstreben, besonders geeignet sind. In erster Linie wird dabei gedacht an die Beantwortung der Fragen, welche tierexperimentellen Bedingungen sich für die Prüfung oraler Antidiabetika und die Ermittlung bestimmter, den Zuckerkranken belastender oder schonender Kostformen eignen.

II. Auswertung des vorhandenen Schrifttums

=====

1. Diabetes mellitus nach subtotaler und totaler Pankreatektomie

Die chirurgische Entfernung des ganzen oder wenigstens eines großen Teiles, gewöhnlich 9/10, des Pankreas, welche zuerst von v. Mehring und Minkowski 1889 beim Hund durchgeführt wurde, richtete erstmals die Aufmerksamkeit auf dieses Organ als den wahrscheinlichen Sitz des endokrinen Defektes beim Diabetes mellitus. (1)

Von Mehring und Minkowski beobachteten dabei, daß die total-pankreatektomierten Hunde an Hunger und Durst litten und bei einer erheblichen Harnflut beträchtliche Mengen an Zucker- und Aceton ausschieden. Der Harn enthielt bis zu 10 %, ausnahmsweise sogar bis zu 22 % Zucker. Trotz Zufuhr großer Nahrungsmengen magerten die Tiere rasch ab und starben unter den Zeichen zunehmender Entkräftung innerhalb von 2 - 5 Wochen. (2,3)

Schon wenige Stunden nach dem Eingriff am Hund beginnt die Zuckerausscheidung. Sie steigt am zweiten Tag auf 5 %, am dritten Tag bereits auf 10 % und darüber an. Die Glukosurie bleibt auf dieser Höhe bis kurz vor dem Tode des Versuchstiers bestehen. Eine Verminderung derselben kündigt das bevorstehende Ende an. Mit Geringerwerden der Glukosurie treten im Urin Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure auf. Die Zuckerausscheidung ist in ihrer Konzentration von der Menge der zugeführten Kohlenhydrate abhängig, besteht aber auch bei reiner Eiweißnahrung fort. Selbst bei vollkommenem Nahrungsentzug dauert die Glukosurie an.

Die Pankreatektomie wurde mit gleichem oder ähnlichem Erfolg auch an anderen Tieren wiederholt. Homans beschreibt 1914 einen schweren Diabetes bei der Katze nach Pankreasexstirpation, während Collip et al. 1937 beim

Affen und Lukens 1937 und 1938 bei Ziege und Schwein nur eine leichte Glukosurie nach Entfernung des Pankreas feststellen konnten. (4,5,6,7) Auch Kaltblüter reagieren ähnlicherweise wenig auf den Eingriff. Interessanterweise zeigten Vögel, denen das Pankreas entfernt wurde, nur selten eine Zuckerausscheidung im Harn. Sie waren aber doch diabetisch, was durch die konsekutive Hyperglykämie sichergestellt war (8,9). Eine neuere Arbeit von Mirsky und Gitelson zeigt interessante Unterschiede in der Blutzuckerregulation von Enten und Gänsen nach Pankreatektomie auf (10). Normale, nicht pankreatektomierte Gänse und Enten wiesen nach Injektion von 0, IE. Insulin/kg eine Hypoglykämie von etwa gleichem Ausmaß und gleicher Dauer, nach Injektion von 1,75 g/Glukose eine gleichartige Hyperglykämie und nach Zufuhr des Sulfonylharnstoff-Abkömmlings Tolbutamid eine gleichartige hypoglykämische Reaktion auf. Nach gleichzeitiger Entfernung des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes führte die Glukoseinjektion bei Gänsen zu einer wesentlich stärkeren und länger anhaltenden Hyperglykämie als bei Enten. Nach der Zufuhr von Tolbutamid trat bei Gänsen unter diesen Bedingungen keine Änderung der Blutzuckerkonzentration ein, während die ebenso operierten Enten genau wie die Normaltiere mit einer Hypoglykämie reagierten.

Chernik und Scow untersuchten 1959 die Stoffwechseleränderungen bei Ratten unmittelbar nach totaler Pankreatektomie (11). Innerhalb von zwei Stunden nach totaler Pankreatektomie bei nüchternen Ratten waren die Blutzuckerwerte, Ketonkörper und Blutlipide deutlich erhöht. Die Ketonkörper und Lipide im Blut waren erhöht, bevor der Blutzucker diabetische Werte erreichte. Der Anstieg der Blutlipide rührte hauptsächlich von den Triglyceriden her und war begleitet von einer Fettstapelung in der Leber und den Nieren. Der gesamte Kohlenhydratgehalt der Leber war 18 Stunden nach der Operation 3 mal größer als

der der Kontrollen. Eine Ketose entwickelte sich bei den Tieren trotz eines Kohlenhydratgehaltes der Leber von fast 1 %. Wenn das Körperfett vor der Operation entfernt wurde, zeigten die pankreatektomierten Ratten keine Ketose, Hyperlipämie oder Fettleber. Wiederholte Injektionen von Insulin, die unmittelbar nach der Pankreatektomie gegeben wurden, verhüteten die Entwicklung eines Diabetes. Wenn das Insulin erst einen Tag nach der Pankreatektomie gegeben wurde, senkten sich Blutzucker, Ketonkörper und Blutlipide innerhalb von drei Stunden zu normalen Nüchternwerten; zwei Tage nach der Pankreatektomie wurden zwar Blutzucker und Fette durch das Insulin zu normalen Werten reduziert, die Ketonämie blieb hingegen bestehen.

Neben den Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels werden die übrigen Symptome des Ausfalles der Pankreasfunktion regelmäßig gefunden.

Schon Minkowski vertrat die Anschauung, daß die Langerhansschen Inseln des Pankreas "jene Zellhaufen ohne Ausführungsgang", die Bildungsstätten des antidiabetischen Hormons seien. Ssobolew (12) und Schulze (13), erzielten durch Unterbindung des Hauptausführungsganges des Pankreas zwar eine Atrophie des Drüsengewebes, aber keinen Diabetes. Banting und Best konnten 1921-22 durch Extraktion des Insulins aus dem Pankreas des Hundes nach Ductusligatur die Vermutung Minkowskis beweisen (14).

Die ersten erfolgreichen Versuche einen Diabetes bei teil-resiziertem Pankreas auszulösen, führte Allen 1913 und 1922 an Hunden durch (15). Bei einer Teilresektion des Pankreas von etwa 70-90 % lag ausreichend Inselgewebe vor, um eine Spontanhyperglykämie zu vermeiden. Es entwickelte sich nur ein latenter Diabetes, ein sogenannter Sandmeyer-Diabetes, der erst nach einer hochkalorischen Diät manifest wurde. Die Glukosurie der hochkalorisch ernährten teilpankreatektomierten Hunde war anfangs leicht

und konnte durch Verminderung der Nahrungszufuhr oder Ligatur des Ductus pancreaticus vermieden werden. Später war sie jedoch sehr ernst und mit diätetischen Maßnahmen nicht mehr beeinflussbar.

Andere beobachteten, daß teilpankreatektomierte Ratten sich ohne Zwischenfälle erholten, die gleichen Blutzuckerwerte, Wachstumskurve und offensichtliches Wohlbefinden wie die Kontrolltiere zeigten, bis sie 2 - 3 Monate nach dem Eingriff ein kritisches Gewicht erreichten und innerhalb kürzester Zeit Hyperglykämie, Glukosurie und andere diabetische Stoffwechselsymptome aufwiesen. Diese Ereignisfolge ist schwerlich anders zu erklären, als so, daß die ausreichende aber begrenzte Insulinreserve einer stärkeren Belastung nicht gewachsen war und eine Erschöpfung der Inselzellen eintrat (16).

Lazarow bezeichnete diese Erscheinung als eine Erschöpfung und Degeneration der B-Zellen infolge einer exzessiven Insulinanforderung (17). Tatsächlich fanden Homans und Allen Schrumpfung und Kernpyknose sowie hydropische Degeneration und völliges Verschwinden der B-Zellen, während die A-Zellen unverändert blieben. Diese Befunde treten auch bei anderen Diabetesformen immer wieder auf.

Der Diabetes infolge totaler oder subtotaler Pankreatektomie wird von einer Reihe hormonaler Regulationen beeinflusst, welche jedoch im Experiment sich nicht für jede Tierart als gleich erwiesen haben. Untersuchungen von Houssay 1946 ergaben zum Beispiel, daß der Diabetes subtotal pankreatektomierter Ratten einem besonders starken Einfluß der Schilddrüse unterliegt (18). Die gleichzeitige Thyreoidektomie neben der subtotalen Pankreatektomie verhinderte bei diesen Tieren das mögliche Auftreten eines Diabetes, hatte hingegen keinen Einfluß auf einen beginnenden oder manifesten Diabetes. Eine Behandlung mit Thiouracil verhütete in 40 % der Fälle einen Diabetes bei den Versuchstieren und hatte bei einer Anzahl von Tieren mit mäßigem Diabetes einen heilenden

Effekt. Bei den erfolgreich behandelten Tieren fanden sich weder Zerstörungen noch Hypertrophien oder Hyperplasien der B-Zellen des Pankreas (19,20).

Die subtotale Pankreatektomie ist auch bei vielen anderen experimentellen Diabetesformen immer wieder vorgenommen worden, besonders bei den hormonell erzeugten, und soll deswegen im Zusammenhang mit den diabetogen wirksamen Hormonen besprochen werden.

2. Diabetes mellitus nach Verabreichung von Alloxan und dem Alloxan verwandten Stoffen

In Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten schreibt Kühnau 1957 im Kapitel des Kohlenhydratstoffwechsels (21):

"Das klassische Diabetesmodell, der Pankreasdiabetes (v.Mehring und Minkowski) erfüllt diesen Zweck keineswegs in idealer Weise, denn die Pankreasexstirpation beseitigt neben den B-Zellen auch die den Insulin-antagonisten produzierenden A-Zellen. Der Pankreasdiabetes unterscheidet sich also gerade durch diesen zusätzlichen Ausfall der A-Zellen und ihres Hormons in sehr ausgesprochener Weise vom menschlichen Spontandiabetes, dessen Stoffwechselsituation in viel exakterer Weise durch eine andere experimentelle Diabetesform, den Alloxandiabetes imitiert wird."

Dunn, Sheehan, McLetchie beobachteten 1943 erstmals den B-zellenzerstörenden Effekt des Alloxans am Pankreas des Kaninchens (22). Das gleichzeitige Auftreten eines Diabetes wurde bald danach von Bailey beschrieben (23). Brunschwig et al., Goldner und Comori fanden beim Hund die gleiche Reaktion (24,25), Dunn und McLetchie im gleichen Jahr bei der Ratte. Banerjee rief einen Diabetes bei Affen hervor (26). Katzen und andere Säuger sowie eine Reihe von Vögeln reagierten ebenfalls empfindlich auf Alloxan.

Dosierung:

Für intravenöse oder subkutane Injektionen ist eine 5%ige Alloxan-Kochsalzlösung allgemein ausreichend. Die optimale diabetogene Dosis ist für das einzelne Tier wie auch für die Gattung verschieden. Bei Kaninchen liegen die Dosen normalerweise zwischen 150-200 mg/kg Körpergewicht, aber auch Mengen von 100 mg/kg können schon einen Diabetes hervorrufen (27). Bei Hunden ließ sich mit Mengen von nur 50-75 mg/kg ein typischer Diabetes erzeugen, ohne daß die sonst häufig beobachteten Nierenschädigungen nachzuweisen waren. Höhere Dosierungen verursachen ein diabetisch-urämisches Syndrom, an dem die Tiere sterben. Mengen unter 25 mg/kg erwiesen sich in einer einzigen Injektion als unwirksam (28). Subkutane Injektionen von 150-200 mg/kg haben bei Ratten einen diabetogenen Effekt. Goldner und Comori injizierten auch intraperitoneal, während Dunn und McLetchie 300-400 mg/kg Alloxan mit gleichem Erfolg subkutan oder intramuskulär spritzten. Schildkröten, denen Ramos 400 mg/kg in die Lunge gab, entwickelten einen Diabetes (29). Affen trifft etwa die gleiche Dosis, während Tauben schon bei 125-200 mg/kg diabetisch werden (30).

Kass und Waisbren (31) zeigten, daß Ratten, die 48-60 Stunden vor der Injektion gehungert hatten, empfindlicher auf Alloxan reagierten als normal ernährte Tiere. Die gleiche Beobachtung machten 1947 Houssay und Martinez, als sie den Tieren vorher eine Eiweißmangeldiät oder schwer verdauliche Fette verfüttert hatten (32).

Auf eine Alloxaninjektion reagierte der Blutzucker in einer ganz charakteristischen Weise, die Bailey übereinstimmend mit vielen anderen als dreiphasig beschrieb (33,34,35). Einer nicht immer konstanten Anfangshyperglykämie, die bei Kaninchen etwa 15 Minuten bis eine Stunde anhält, folgt eine schwere Hypoglykämie, die manchmal sogar mit regelrechten hypoglykämischen Krämpfen einhergeht, und 2-8 Stunden andauert. Schließlich steigt

der Blutzucker im Laufe der nächsten 24-36 Stunden zu einer persistierenden Hyperglykämie an.

Die bei Hunden, Ratten und Kaninchen fast regelmäßig beobachtete initiale Hyperglykämie fehlte bei hypophysektomierten, bei adrenalektomierten und hepatektomierten Tieren. Die initiale Hyperglykämie wurde von Kosaka 1954 als Folge einer Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-System gedeutet (36). Nach moderneren Untersuchungen von Sozuki soll in der hyperglykämischen Phase keine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin erfolgen, was seinerzeit Hard und Carr angenommen hatten (37,38). Nach Houssay, Orias und Sara soll die Leber unter der unmittelbaren Wirkung des Alloxans vermehrt Glukose abgeben (39). Auch Kosaka zieht in einer weiteren Arbeit die Leber zur Klärung der initialen Hyperglykämie heran (40).

Mohnike und Lisewski verfolgten die Blutzuckerschwankungen bei 90 männlichen Kaninchen bis 59 Stunden nach einer Alloxaninjektion von 150 mg/kg Körpergewicht (41). Die initiale Hyperglykämie war bereits 60 Minuten nach der Alloxaninjektion bei den später nicht oder nur leichtdiabetischen Tieren signifikant geringer ausgeprägt. Zu diesem Zeitpunkt kommt der jeweiligen Blutzuckerkonzentration eine gewisse prognostische Bedeutung für die nachfolgende diabetische Stoffwechsellage zu. Eindeutig gestattet nach Mohnike und Lisewski die Höhe des Blutzuckers 59 Stunden post inj. eine Voraussage über die Intensität des nachfolgenden Diabetes.

Die hypoglykämische Phase wird von Lukens und anderen als Insulinhypoglykämie gedeutet (42). Die hypoglykämischen Symptome nach Verabreichung von Alloxan wurden wahrscheinlich schon 1895 von Lusini und 1899 von Wiener beobachtet. Der eindeutige Nachweis stammt von Jacobs (43,44). Interessanterweise wurde also der flüchtige hypoglykämisierende Effekt der experimentell wichtigsten diabetogenen Substanz lange vor der einen Diabetes auslösenden Wirkung des Alloxans entdeckt.

Der der Hypoglykämie nachfolgende Alloxandibetes ist sicher ein Insulinmangeldiabetes infolge der schweren B-Zellnekrosen. Doch wird man nach den Beobachtungen von Lisewski und Mohnike dem entsprechenden Verhalten des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems - als eine relative Überfunktion infolge Insulinmangels und eine absolute Überfunktion durch zusätzliche Aktivierung - einen gewissen Einfluß auf die diabetische Stoffwechsellaage zubilligen müssen. Die Aktivierung dieses Systems wird auch von Dury betont (45).

Nach Untersuchungen von Leech und Bailey, 1945, erreicht die Alloxankonzentration im Blut ihr Maximum am Ende der Injektion und fällt in den nächsten 5 Minuten ab. Im Pankreas finden sich Mengen von 24-56 mg % 1-2 Minuten nach der Injektion (27,46).

Pathologie:

Veränderungen in den Inseln des Pankreas können schon wenige Minuten nach der Injektion einer einzelnen diabetogenen Alloxandosin nachgewiesen werden. Sie sind mehr oder weniger identisch bei Kaninchen, Ratte und Hund und selektiv auf die B-Zellen der Langerhansschen Inseln beschränkt. Bailey und Hagen fanden schon in den ersten Minuten Kernveränderungen der B-Zellen und eine Verminderung der spezifischen Granula im Cytoplasma. In den nächsten 2-8 Stunden zeigte sich eine rasch fortschreitende Degranulation der Zellen. Nach 8-12 Stunden waren schließlich nur noch Zelltrümmer zu entdecken. Solche Zerstörungen betrafen die Inseln manchmal nur zum Teil, dann besonders im Zentrum. Der Degeneration und Zerstörung der B-Zellen folgte innerhalb von 3-5 Tagen die Absorption der Zelltrümmer, die mit einem entsprechenden Zusammenbruch der Inselstruktur einherging.

Die A-Zellen erschienen im allgemeinen unverändert. Das Ausmaß der Schädigungen an den B-Zellen und die Inten-

sität des daraus resultierenden Diabetes sind abhängig von der zugeführten Dosis. Doch konnte gerade die neuere Forschung zeigen, daß eine Reihe von Faktoren die diabetogene Wirkung des Alloxans beeinflussen oder ihr entgegenstehen. Creutzfeldt berichtet, daß besonders Kaninchen, Ratten und Hamster zu Spontanremissionen neigen, die am besten mit einer B-Zellneubildung zu erklären sind (47,48). Bei der Ratte sind dabei sogenannte A-Zellplasmodien beschrieben worden, die nach Faller teilweise in B-Zellen übergehen sollen (49). Bei Hunden fand sich eine derartige Umwandlung von A- in B-Zellen niemals (50).

In sehr umfassenden Untersuchungen über die Wirkung einer diabetogenen Alloxandosis an insgesamt 180 Hamstern, die er über einen Zeitraum von etwa 30 Wochen beobachtete, fand House, daß Alloxan zwar eine lang anhaltende aber keine dauernde Schädigung der Insulinproduktion des Pankreas hervorruft (51). Er schreibt dazu: "Die Inseln alloxandiabetischer Hamster normalisieren sich durch selbständige Erholung alloxanzerstörter oder geschädigter Zellen durch Proliferation von kleinen Ausführungsgängen, also durch eine Umwandlung von Azinusgewebe des Pankreas. Intermittierender und persistierender Diabetes mellitus erholen sich durch die letzteren Mechanismen. In den meisten Fällen geht der Rückkehr zur normalen physiologischen Funktion eine histologische Normalisierung einige Wochen voraus."

Lisewski und Mohnike führten 1959 Untersuchungen über die diabetogene Wirkung des Alloxans an 90 etwa 3200 g schweren und durchschnittlich 12 Monate alten männlichen Kaninchen durch (41). Die Ernährung erfolgte mit standardisierter Mischkost. Das Alloxan, 150 mg/kg Körpergewicht, wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die V.auricularis marginalis langsam injiziert. Hiernach trat bei 49 Tieren eine schwere und bei 27 Tieren eine mittelschwere bis leichte diabetische Reaktion auf. Bei

14 Kaninchen konnten keine Veränderungen des Stoffwechsels im Sinne eines Diabetes nachgewiesen werden. Weder im Körpergewicht noch in den im Blut bestimmten Normalwerten für Aceton, Gesamtcholesterin, Gesamteiweiß, Serumeiweißfraktionen sowie Nüchternblutzucker und an das Serumeiweiß gebundenen Hexosen fanden sich sichere Anhaltspunkte für eine Erklärung dieser unterschiedlichen Reaktionen.

Dagegen konnte eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen dem Lebensalter und der diabetischen respektive nichtdiabetischen Reaktion nach Alloxanapplikation gefunden werden. Je älter ein Tier zum Zeitpunkt der Alloxaninjektion war, umso größer war die Wahrscheinlichkeit einer Diabetesmanifestation. Diese Beobachtung wurde bereits von Brückmann sowie Shultz und Duke beschrieben (52,53). Brückmann hat ganz junge Ratten mit 7-13 Monate alten Tieren bezüglich ihrer Reaktion auf diabetogene Alloxandosen verglichen und festgestellt, daß die älteren Tiere eine kleinere Dosis zur Erzeugung eines Diabetes benötigen. Shultz und Duke haben diese Abhängigkeit auch an Kaninchen in Altersgruppen von 2-8, 8-15 und über 16 Tage alt überprüft.

Ferner (54) versuchte die Alloxanresistenz mit den architektonischen Besonderheiten der Inselzellen zu erklären. Allerdings betont Ferner auch, daß die Verfolgung dieses Gesichtspunktes wenig befriedigend sei.

Bei jüngeren Tieren ist eine Neigung zu Spontanheilungen zu beobachten. Ein permanenter Alloxandiabetes manifestiert sich besonders sicher bei Tieren, die über 12-13 Monate alt sind

In einer Reihe von Versuchen gelang es Larsson 1956, einen Alloxandiabetes bei Kaninchen zu verhüten, indem er einer Gruppe von 15 Kaninchen den Ductus pancreaticus unterband (55). Neun der Versuchstiere wurden etwa 70 Tage nach der operativen Unterbindung des Ductus mit Alloxan behandelt, die anderen 6 schon 12 Tage nach dem Eingriff.

In der ersten Gruppe erhielten zwei Tiere zweitägig 100 mg/kg Alloxan, die sieben übrigen 200 mg/kg an einem Tag. Da die diabetogene Wirkung des Alloxans ausblieb, wurde die Dosis auf 300 mg/kg gesteigert. Die Tiere erwiesen sich als alloxanresistent. Selbst die toxische Wirkung des Alloxans auf Leber und Nieren schien verringert. Bei einigen Tieren trat vorübergehend eine leichte Proteinurie auf. Nach einer einmaligen Injektion von 200 mg/kg Alloxan bei normalen Kontrolltieren betrug die Mortalität durchschnittlich 30 %, Proteinurie erheblichen Grades fand sich in jedem Fall. Larsson schreibt die abgeschwächte Toxizität dem Fehlen eines Diabetes zu, der bei den Kontrolltieren mit Komplikationen zum Tode führt. Er konnte trotz 4-wöchiger Beobachtung keine Glukosurie nachweisen.

Bei den Tieren der zweiten Gruppe injizierte er 2 Tage je 100 mg Alloxan. In einem Fall trat Glukosurie auf. Nach einer weiteren Dosis von 200 mg/kg wurde ein zweites Tier diabetisch. Nach 300 mg waren schließlich drei Kaninchen diabetisch. Eines blieb resistent. Eine leichte vorübergehende Proteinurie trat bei zwei Tieren nach der ersten Dosis auf und bei den anderen erst nach der dritten. Ein Tier starb nach Verabfolgung von 300 mg/kg Alloxan an degenerativ-toxischen Zerstörungen der Leberzellen und Nierenepithelien. Zur Erklärung dieser Beobachtungen diskutiert Larsson folgende Möglichkeiten:

"Die Resistenz gegenüber der diabetogenen Wirkung des Alloxans ist weder mit Inselhyperplasie, noch mit verminderter Blutzufuhr oder mit Leberschäden zu erklären, wie frühere Autoren annahmen. Das Aufhören der Enzymproduktion im acinären Gewebe scheint eine Vorbedingung für die Alloxanresistenz zu sein."

Wahrscheinlich ist aber auch die foetale Natur des Inselgewebes nach der Ductusligatur ein Grund der Alloxanresistenz. Verschiedene Autoren konnten beobachten, daß Tiere in Utero oder unmittelbar nach der Geburt alloxan-

resistent sind (56).

Eine Besserung des Diabetes bei alloxandiabetischen Kaninchen nach Gallefisteln oder Unterbindung des Gallenganges findet eine mögliche Erklärung in der einerseits stark verminderten Nahrungsaufnahme und in der möglichen Neubildung von B-Zellen aus Ductuszellen oder dem Vorliegen nicht zerstörter B-Zellen.

Walepole u. Innes prüften die Wirkung von Alloxan nach Ductusligatur des Pankreas bei Kaninchen (57). Eine Alloxaninjektion einen Tag nach der Operation wirkte diabetogen; 28 bzw. 53 Tage nach der Operation blieb der diabetogene Effekt einer Alloxaninjektion aus, selbst wenn die Dosis auf 400 mg/kg gesteigert wurde.

La Barre u. Hauquinet führten ähnliche Versuche bei Hunden durch (58). Alloxan wurde 4-5 Wochen nach Durchtrennung des Ductus Pancreaticus in Dosen von 70 mg/kg mehrmals verabreicht. Die Tiere entwickelten sämtlich einen Diabetes. Auch Goldner u. Gomori erzeugten am teilweise fibrosiertem Pankreas nach Ductusligatur in jedem Fall einen Diabetes durch Alloxangaben (59). Adams konnte hingegen die Ergebnisse von Walepole u. Innes bestätigen (60). Er vermochte spät nach einer Ductusligatur (60-100 Tage) bei 4 Hunden keinen Diabetes auszulösen. Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas ergab vollständige Fibrose und Atrophie des exokrinen Parenchyms, aber normale, nicht veränderte Inselzellen. Bei gleichen Versuchen an Kaninchen bestätigten Cappellato u. Perissonotto 1953 ihrerseits die Ergebnisse von Adams sowie Walpole u. Innes. Hultquist zeigte 1955, daß bei nur teilfibrosiertem Pankreas die diabetogene Wirkung von Alloxan erhalten bleibt (61). Die Alloxanresistenz tritt erst auf, wenn die vollständige Fibrosierung und Atrophie des Organs eingetreten ist.

Für die Erklärung dieses Phänomens existieren verschiedene Hypothesen. Adams vermutet, daß die erhebliche Verringerung der Durchblutung des Pankreas eine Alloxanresistenz be-

wirkt. Seine Ansicht wird durch Untersuchungen von Bailey, Goldner u. Gomori u.a. gestützt.

Andere schreiben der foetalen Natur des Pankreasgewebes nach Ductusligatur die Resistenz zu. Möglicherweise wird das Alloxan in dem überschießend neugeformten Gewebe, welches reich an Sulfydryl-Gruppen sein soll, inaktiviert.

Die chemische Wirkungsweise des Alloxans im Körper ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Sie ist noch nicht völlig geklärt. Alloxan reagiert sicher mit den im Inselgewebe reichlich vorkommenden SH-Gruppen der Mercaptoenzyme und des Glutathions, ferner mit den Aminosäuren, die unter Alloxanwirkung decarboxyliert und desaminiert werden, und außerdem mit dem Spurenelement Zink, das offenbar die Fixierung des Insulins an das Protoplasma der B-Zellen vermittelt.

Leech u. Bailey entdeckten, daß innerhalb weniger Minuten nach einer Alloxaninjektion der SH-Glutathionspiegel im Blut stark abfällt. Lazarow verhinderte einen Alloxan-diabetes bei Ratten, indem er unmittelbar vor der Alloxaninjektion große Mengen von Glutathion 2500 mg/kg oder Cystein 912 mg/kg injizierte (62). Er konnte ferner Verbindungen zwischen Alloxan und Glutathion spektroskopisch in vivo nachweisen und leitete daraus die B-Zell-spezifische Wirkung des Alloxans ab. Goldner und Griffiths steigerten die Alloxanempfindlichkeit von Kaninchen, indem sie die Tiere auf eine cystin-methioninfreie Diät setzten (63,64). Meerschweinchen, die normalerweise resistent gegenüber Alloxan sind, haben einen um 50 % höheren Glutathionspiegel im Blut als Kaninchen. Nach einer entsprechenden Cystin-Methionin-Mangeldiät werden auch sie alloxanempfindlich.

Von ihren Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel beim Alloxandiabetes schreiben Wolff und Mitarbeiter (65): Bei Hunden, Kaninchen und Ratten entwickelte sich regelmäßig nach der intravenösen Injektion von 100 mg/kg Alloxan ein Diabetes mellitus. Man beobachtete die charakteristischen Schwankungen des Blutzuckerspiegels.

Kaninchen erwiesen sich als besonders anfällig. Durch die Hämolyse der Erythrocyten, die etwa die 5-fache Menge Zink im Vergleich zum Serum enthalten, stieg anfangs das Serumzink weit über die physiologischen Schwankungsbreiten. Durch i.m. Injektionen von je 300 mg alpha-Tokopherol in öligiger Lösung ließ sich die vom Alloxan bedingte Hämolyse vermeiden. Man fand einen Abstieg des Serumzinks mit Minimalwerten nach 4-8 Stunden, sowie einen deutlichen Anstieg der Zinkausscheidung im Harn in den ersten 12 Stunden. Gleichzeitig wanderte das histochemisch nachweisbare Gewebezink aus den B-Zellen ab. Das Verschwinden des Gewebezinks lief mit den histologisch sichtbaren Zellveränderungen etwa parallel. Nach einer Diskussion über weitere alloxanverwandte Verbindungen, die für eine Reaktion mit Zink in Frage kommen, nehmen die Autoren an, daß Alloxan im Organismus und wegen des dort vorhandenen hohen pH-Wertes besonders im Pankreas mit Zink reagiert, soweit es nicht vorher durch Bestandteile des Blutes unwirksam gemacht worden ist. Die Vorstellung der Zinkbindung als primäre Ursache der spezifischen Gewebsschädigung der B-Zellen, würde die gleiche Wirksamkeit von Alloxan und Alloxanhomologen wie auch von Oxin und Dithizon besser erklären, als andere Theorien über den histotropen Mechanismus bei der Entstehung des experimentellen Diabetes.

1953 berichten Maske, Wolff und Stampfl, daß sie die diabetogene Wirkung des Alloxans durch vorherige Glukosegaben vermeiden konnten (66). Übereinstimmend mit Okamoto (67) fanden sie eine Zinkanreicherung in den Inseln bei Nahrungsentzug und weitgehendes Verschwinden des Zinks aus den Inseln nach Kohlenhydratgaben beim Kaninchen. Es gelang, durch eine besondere Art von Glukosebelastung das Zink fast völlig aus den Inseln zu eliminieren. Da das Vorhandensein von Inselzink nach ihrer Annahme die Voraussetzung für die diabetogene Wirkung des Alloxans ist, lag es nahe, zur Verhinderung des diabetogenen

Effektes, Alloxan im Anschluß an Glukosegaben zu injizieren.

Etwa 2 kg schwere, mischrassige Kaninchen wurden nach 24-stündigem Hungern alle zwei Stunden mit je 20 ccm einer 20 %igen Glukoselösung intravenös und mit 20 ccm einer 30 %igen Glukoselösung peroral über 10 Stunden belastet. 30-60 Minuten danach wurden 100 mg/kg Alloxan in jeweils 1 %iger wäßriger Lösung, die mit NaCl isotonisch gemacht worden waren, in die Ohrtrandvene injiziert. Zur peroralen Applikation der Glukose wurde ein Thiemann-katheter als Schlundsonde verwendet.

Durch protrahierte Glukosebelastung konnte das histochemisch nachweisbare Inselzink bei Kaninchen fast vollständig eliminiert werden. Anschließend i.v. Gaben von 100 mg/kg Alloxan führten nur bei einigen Tieren in der ersten Phase zu einer milden protrahierten Hypoglykämie. Das normalerweise sich an die hypoglykämische Phase anschließende diabetische Blutzuckerniveau fehlte völlig. Einige Tiere starben spontan im Zustand der Schwäche. Mit den gleichen Alloxanmengen behandelte normale Kontrolltiere zeigten regelmäßig einen andauernden Diabetes. Histologisch fanden sich an den Inselzellen des Pankreas durchweg normale Verhältnisse. Degenerative Veränderungen und Kernpyknosen wurden nicht beobachtet. Frühere Versuche hatten gezeigt, daß Alloxan mit Insulin in vitro nicht reagiert. Es wird daher angenommen, daß das Vorhandensein von Zink die Voraussetzung für eine diabetogene Alloxanwirkung ist.

Die Beobachtungen von Maske Wolff und Stampfl scheinen eine Stütze zu finden in den Untersuchungen von Constan und Mitarbeitern, die feststellten, daß der Zinkverlust im Harn von Diabetikern signifikant größer ist als in der Kontrollgruppe nicht diabetischer Versuchspersonen. Schwere Dekompensationen der Stoffwechsellage sind gewöhnlich von einer bedeutenden Vermehrung der Zinkausscheidung im Harn begleitet. Im allgemeinen nimmt die

Zinkausscheidung im Harn mit verbesserter Einstellung des Diabetes ab. Es bleibt nach den bisherigen Versuchen jedoch offen, ob die vermehrte Zinkausscheidung durch den Harn Folge oder Ursache der Stoffwechselstörung oder ein nicht direkt abhängiges Begleitsymptom ist.

Ferner (69) konnte zwar die Ergebnisse von Maske bestätigen, daß eine massive Entgranulierung der B-Zellen z.B. nach Glukosegaben eintritt und das Zink aus den B-Zellen verschwunden ist. Er gibt aber zu bedenken, daß nicht nur die B-Zellen, sondern auch die A-Zellen Zink in der gleichen oder in noch höherer Konzentration enthalten. Ob das Zink überhaupt eine Rolle in dem von Maske angenommenen Sinne spielt, oder ob ihm eine andere, bis jetzt unbekannte Aufgabe zufällt, muß dahingestellt bleiben.

Alloxan bewirkt auch an anderen Organen Veränderungen. Bailey beschreibt für das Kaninchen nur geringe toxische Nebenwirkungen (70). Nach einer gewöhnlich diabetogenen Dosis von 150-200 mg/kg Alloxan zeigten sich nur geringfügige fettige Umwandlungen in der Leber und ebenso eine leichte Degeneration der Tubulusepithelien.

Dunn et al. beschreiben Veränderungen und petechiale Blutungen und auch Zellveränderungen im Nebennierenmark bei Kaninchen, denen 300 mg/kg Alloxan injiziert wurden (38). Thomas und Emerson fanden schwere degenerative Veränderungen in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens von Kaninchen, die die gleiche Dosis erhalten hatten (71). Die pathologischen Veränderungen bei der Ratte gleichen denen des Kaninchens, wobei eine stärkere Schädigung der Nieren auffällt. (Dunn u.

McLetchie, 1943)

Goldner und Gomori (72) beschreiben beim Hund Hyperlipämie und fettige Degeneration der Leber etwa 10-12 Tage nach einer Alloxaninjektion. Sie weisen ferner auf eine extreme Vacuolisation des Epithels aller intralobulären Pankreasgänge hin. Bargmann und Creutzfeldt bestätigten

1949 diese Beobachtungen (73). Sie stellten eine diffuse Verfettung der Leber bei Hunden fest, die sich im Frühstadium eines Alloxandiabetes befanden. Die Leber ist im allgemeinen glykogenfrei. Es fanden sich weiterhin eine vacuoläre Degeneration der Parotis und eine Hodenatrophie, Nierenschädigungen mit trüber Schwellung und nachfolgender Degeneration der Epithelien der Hauptstücke und Bildung von hyalinen Zylindern. Klinisch zeigten die Tiere Albuminurie und Oligurie, die in eine Anurie übergehen und zum Tode führen konnte. Im Verlauf eines Alloxandiabetes traten als Späterscheinungen Verkalkungen der Tubulusepithelien auf. Die chronische Verabreichung von Alloxan führte zu einer echten nekrotisierenden Nephrose. Diese Befunde veranlaßten Bargmann und Creutzfeldt zu der Feststellung, daß Alloxan ein Zellgift sei. House beobachtete bei seinen Versuchen an Hamstern weniger schwere Veränderungen und er kam zu dem Schluß, daß diabetogene Dosen von Alloxan keine fettige Umwandlung von Lebergewebe bewirken, sondern die Größe und Zahl der Fettropfen entlang der Peripherie der Leberzellbalken steigern. Die Wirkung des Alloxans scheint nicht ursächlich mit den Fettanhäufungen zusammenzuhängen, welche in oder bei fibrotischen oder nekrotischen Bezirken der Leber gefunden werden.

3. Diabetes mellitus nach Verabreichung von alloxan-ähnlichen Substanzen

Kühnau und v. Holt schreiben im Kapitel des KH-Stoffwechsels in Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten:

"Voraussetzung für die diabetogene Wirkung des Alloxans scheint das Vorhandensein einer Dicarbonylfunktion im Molekül zu sein, da außer Alloxan noch eine Reihe meist

cyclischer Verbindungen mit zwei oder drei Carbonylgruppen durch Ausschaltung der B-Zellen diabetogen wirken. Hierher gehören das Glyoxal, Isatin, die Harnsäure, das Ninhydrin, Barbitursäure und einige andere Derivate dieser Stoffe, deren Wirkung schwächer als die des Alloxans und an gewisse Voraussetzungen gebunden sind."

Untersuchungen über Äthylenglykolvergiftungen beim Menschen und bei Tieren veranlaßten Doerr und Mitarbeiter 1948, Versuche mit Glyoxal durchzuführen, das schon öfters als wirksames Umwandlungsprodukt des Glykols erörtert worden war (74). Dabei hat sich ergeben, daß Glyoxal vor allen Dingen im Pankreas und in der Niere zu schweren Degenerationen führt. Im Pankreas stehen die Schädigungen des Inselapparates mit Nekrosen vorwiegend der B-Zellen im Vordergrund. Die pathologischen Veränderungen sind denjenigen nach einer Alloxanvergiftung sehr ähnlich. So wie Alloxan führt Glyoxal zu einem permanenten Anstieg des Blutzuckers auf ein diabetisches Niveau.

Wenige Stunden nach Glyoxalzufuhr fand sich bei Kaninchen eine starke Erhöhung des Reduktionswertes, der bald auf den Anfangswert oder darunter absank, um schließlich nochmals für mehrere Tage bedeutend anzusteigen (Dreiphasenkurve). Bei der Katze wurde eine ähnliche Wirkung beobachtet.

Durch mehrmalige Zufuhr von Glyoxal ließ sich der Reduktionswert des Blutes von durchschnittlich 100 mg% wiederholt auf 230 mg% steigern. Die bisherigen Erfahrungen beziehen sich auf 8 Kaninchen und 15 Katzen, die das Glyoxal intracardial, intraperitoneal oder subkutan erhielten.

In ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit zeigten Glyoxal und Alloxan weitgehende Ähnlichkeit. Ihre Toxizität liegt in der gleichen Größenordnung. Die Ähnlichkeit ihrer morphologischen und physiologischen Wirksamkeit wurde hier festgestellt. Für die Entstehung von Alloxan in vivo wurden Störungen im Purinstoffwechsel in Betracht

gezogen. Für eine etwaige Bildung von Glyoxal im Organismus wird man an eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels denken müssen. In Pankreas und Nieren konnte eine Anti-glyoxalase nachgewiesen werden.

Helge und Mitarbeiter (75) untersuchten in Fortführung der Experimente von Doerr Ratten, denen sie verschiedenen hohen Dosen von Glyoxal injizierten. Sie berichten davon wie folgt:

"Zu der Vorstellung, daß Glyoxal als allgemeines Zell- und Stoffwechselgift wirkt, paßt die in vitro nachweisbare Hemmung der Atmung von Gewebeschnitten durch entsprechende Glyoxalkonzentrationen. Seine in allen Organen feststellbare schädigende Wirkung ist an sich unspezifisch, trifft jedoch bei Ratten, ebenso wie Doerr dies für andere Tierarten nachgewiesen hat, die B-Zellen besonders stark. Deren besondere Empfindlichkeit führt auch dazu, daß sie die Glyoxalinjektion mit einer typischen Reizantwort eben der Insulinausschüttung quittieren. Wir schließen daraus, daß Glyoxal eine allen Zellen gemeinsame, für die Funktion der B-Zellen aber entscheidende Reaktion blockiert. Ob dafür die von Kun (76) gefundene Hemmung der Hexokinase, Triosephosphatdehydrogenase, Succinodehydrogenase oder eines anderen Fermentes verantwortlich zu machen ist, läßt sich auf Grund unserer Ergebnisse noch nicht entscheiden. Kun nimmt an, daß Glyoxal eine Inaktivierung von SH-Gruppen bewirkt, denn durch Glutathion, Cystein und BAL waren die gehemmten Fermente zu reaktivieren. Ähnlich wie es Lazarow für Alloxan postulierte, könnte die große Empfindlichkeit der B-Zellen gegenüber Glyoxal durch ihren relativen Glutathionmangel erklärt werden."

Gaede und Küppers-Fischer (77) legten sich die Frage vor, ob nicht auch noch andere Substanzen von Polyketoncharakter, die in ihrer chemischen Wirkungsweise dem Alloxan nahestehen, einen dem Alloxan ähnlichen Einfluß auf den Blutzucker haben. Von den Stoffen mit ringförmiger Struk-

tur, die mehrere benachbarte Oxygruppen aufweisen, ist bislang lediglich das Triketonhydrindenhydrat, das Ninhydrin, untersucht. Während Brückmann und Wertheimer dieser Verbindung diabetogene Eigenschaften absprechen, hat Stoll nach Verabreichung des Ninhydrins bei der Ratte eine starke Glukosurie erzielen können (78,79). Bei Verwendung gleicher molarer Mengen von Alloxan und Ninhydrin erwies sich letzteres als stärker glukosurisch wirksam. Ninhydrin bewirkt in Dosen von 50 mg/kg bei Kaninchen und Ratten regelmäßig eine Blutzuckersteigerung, die ungefähr um 150 % über dem Ausgangswert liegt. Das Maximum ist bereits nach 15 Minuten erreicht. Die Blutzuckerwerte fallen dann kontinuierlich ab. Nach zwei Stunden ist bereits wieder der Nüchternwert erreicht. Auf Verabreichung größerer Mengen von Ninhydrin hält die Blutzuckersteigerung länger an.

Untersuchungen der gleichen Autoren mit Isatin, dem 2,3-Dioxyindol, gab folgende Ergebnisse: Die Schwerlöslichkeit des Isatins erlaubte die Verabreichung nur relativ geringer Mengen. Schon nach intravenöser Injektion von 25 mg/kg Isatin zeigte sich beim Kaninchen eine typische dreiphasige Blutzuckerschwankung, wie sie auch bei Gaben von Alloxan beobachtet wird. Die Anfangshyperglykämie war nur schwach ausgeprägt und sehr flüchtig. Das Isatin vermochte auch bei einmaliger peroraler Applikation in einer Dosis von 0,1 g die gleichen Blutzuckerschwankungen hervorzurufen. Infolge der langsamen Resorption wurde das Maximum erst nach längerer Zeit erreicht. Wurde das Isatin über einen längeren Zeitraum peroral verabfolgt, so verschlechterte sich gleichzeitig mit dem Anstieg des Nüchternblutzuckers die Glukosetoleranz und es traten die Erscheinungen einer diabetischen Stoffwechsellage auf. Gaede und Küppers messen der Wirkung des Isatins auf den Blutzucker wegen seiner nahen chemischen Beziehung zum Indol und Indoxyl, den bakteriellen Abbauprodukten des Tryptophans, größte Bedeutung bei.

Griffiths unternahm 1950 Versuche mit reiner Harnsäure an wilden australischen Kaninchen und Ratten (80). Er stellte fest, daß Harnsäure bei Kaninchen erst dann diabetogen wirkt, wenn deren Glutathion-Sulphydryl-Spiegel im Blut durch eine Methionin- und Cystein-freie Diät auf ungefähr die Hälfte der Normalwerte herabgesetzt wurde. Andernfalls zeigten sich die Tiere auch mehrfachen Injektionen gegenüber indifferent. Histologisch ähnelte der Harnsäurediabetes einem milden Alloxandabetes. Die Tiere erholten sich meist nach 5-10 Tagen. Der Insulingehalt des Pankreas harnsäurediabetischer Kaninchen aber auch der Kaninchen, welche eine Methionin-Cystein-Mangelkost erhielten, war auf ein Drittel der Normalwerte reduziert.

Patterson und Lazarow vermochten mit Dehydroascorbinsäure sowie mit Dehydroisoascorbinsäure bei Ratten einen temporären und permanenten Diabetes zu erzeugen (81,82,83). Der Dehydroascorbinsäurediabetes ist im Anfang gekennzeichnet durch eine dreiphasige Blutzuckerkurve, ähnlich der beim Alloxandabetes, durch Empfindlichkeit gegenüber schon kleinen Insulinmengen und durch Schädigungen der Langerhansschen Inseln, die denen des Alloxandabetes entsprechen, obwohl sie vielleicht nicht ganz so ausgeprägt nekrotisch verändert sind. Wie schon beim Alloxan, gelang es Patterson und Lazarow 1950 durch unmittelbar vorhergehende intravenöse Gaben großer Mengen Cystein, Glutathion oder 2,3-Dimercaptopropanol 32 Ratten vor der diabetogenen Wirkung von 0,7 g/kg Dehydroascorbinsäure, intravenös appliziert, zu schützen. 13 von 15 Kontrolltieren wurden diabetisch. Injektionen der drei SH-Verbindungen wenige Minuten nach der Dehydroascorbinsäure-Injektion konnten die Entwicklung eines Diabetes nicht aufhalten oder verhindern. Die Dehydroascorbinsäure weist gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit dem Alloxan auf. Patterson vermutet daher, daß die Dehydroascorbinsäure in der gleichen Weise wie Lazarow 1947 schon für das Alloxan angenommen hatte, die enzymatischen Sulphydrylgruppen in den B-Zellen der

der Pankreasinseln blockiert unter Bildung einer irreversiblen Verbindung.

Die Japaner Kadota und Okamoto, sowie die Deutschen Maske, Wolff und Stampfel wiesen nach Versuchen mit einer Reihe von zinkaffinen Substanzen dem Zinkstoffwechsel im Pankreas eine entscheidende Rolle in der experimentellen Diabetes-erzeugung zu (84). Kadota verwendete in seinem Versuch ausgewachsene Kaninchen, denen er folgende Reagentien injizierte:

Oxin (8-Hydroxyquinolin) Dithizon (Diphenylthiocarbazon) und Diphenylthiocarbazid.

Vom Oxin ließ sich eine 1-2 %-ige Lösung in einer schwachen hydrochlorigen Säure herstellen, während Dithizon in einer schwachen ammoniakalischen Lösung vorlag.

In der Erwartung, daß organische Substanzen, die mit Zink reagieren, Zerstörungen an den Inselzellen des Pankreas und damit einen Diabetes erzeugen können, wurden Kaninchen mehrere Reagentien dieser Art injiziert. Mit der intravenösen Injektion von 50 mg Oxin pro kg Körpergewicht konnten die drei typischen Phasen der Blutzuckerschwankungen wie beim Alloxandibetes erreicht werden. Man beobachtete eine anfängliche Hyperglykämie nach ein bis vier Stunden, der in den nächsten 10-20 Stunden eine Hypoglykämie folgte. Schließlich manifestierte sich mit wiederansteigendem Blutzucker nach 48 Stunden ein permanenter Diabetes. Bei der intravenösen Injektion einer gleichen Dosis Dithizon zeigten nur einige Tiere eine flüchtige Hyperglykämie, die nach 24 Stunden zu normalen Werten zurückkehrte. Nach einer Injektion von 50-200 mg Dithizon pro kg Körpergewicht in einer 0,2-0,5 %-igen Ammoniaklösung beobachtete man die gleichen drei Phasen der Blutzuckeränderungen wie beim Oxin. Besonders auffällig war die Anfangshyperglykämie, die ihre Spitze nach ein bis zwei Stunden erreichte. Die Hypoglykämie trat nach 8-12 Stunden auf, dann stieg der Blutzucker langsam wieder an bis auf das Niveau eines echten bleibenden Diabetes. Orale Anwendung von

500 mg/kg Dithizon bewirkte nur eine vorübergehende Hyperglykämie, die zwei bis drei Tage andauerte.

Nach der Injektion von Diphenylthiocarbazid trat nur eine leichte und flüchtige Steigerung des Blutzuckerspiegels auf.

Histologische Veränderungen im Pankreas konnten durch die Färbemethode von Gomori zu verschiedenen Zeitpunkten nach der intravenösen Injektion von Oxin und Dithizon dargestellt werden. In der ersten hyperglykämischen Phase nach einer Oxin-Injektion sah man leichte degenerative Veränderungen und Nekrosen in den Langerhansschen Inseln. Die B-Zellen zeigten pyknotische und schwach färbbare Kerne sowie das Verschwinden der Granula aus dem Cytoplasma. Die A-Zellen blieben fast normal. In der hyperglykämischen Schlußphase fand man deutliche Nekrosen und Auflösung der B-Zellen. Im Laufe des permanenten Diabetes schienen die Inseln an Zahl und Größe vermindert. Sie bestanden nur noch aus A-Zellen.

Bei der Erzeugung des Dithizondiabetes erfolgten die gleichen histologischen Veränderungen etwas rascher.

In den nekrotischen Bezirken des Inselgewebes waren keine entzündlichen Veränderungen zu beobachten. An den anderen Organen ließen sich nur geringe Veränderungen feststellen. Am Herzen sah man eine Anhäufung kleiner Gefäße, kapilläre Blutungen und eine Zellinfiltration in das Interstitium des Myocards. Im Myocard fanden sich ebenfalls Blutungen und Nekrosen. In den frühen Phasen des Oxin- und Dithizondiabetes beobachtete man die Ablagerung großer Glykogenmassen in allen Acini der Leber. Bei persistierendem Diabetes fand sich kein Glykogen mehr. In den Kupfferschen Sternzellen und den Glissonschen Scheiden waren große Fettmengen abgelagert. Die Niere zeigte keine nennenswerten Veränderungen. Bei anhaltendem Diabetes, nach 120 Tagen etwa, schien das Tubulusepithel sehr durchsichtig. Die Zellen enthielten nur Kerne und große Mengen von Glykogen. Die Sudan-III-Färbung des Blutes deckte eine

deutliche **Hyperlipämie** auf. Der Zinkgehalt der Inseln schwand schon in den ersten Stadien der Blutzucker-**ver-**
änderungen, einhergehend mit dem Schwund des Insulins.

1952 vermochten Wolff, Maske, Stampfl und Baumgarten bei ihren Versuchen mit diabetogenen Dithizongaben die Ergebnisse Kadotas weitgehend zu bestätigen (65,66). Sie verwendeten für ihre Untersuchungen mischrassige Schäferhunde mit einem Gewicht zwischen 13 bis 25 kg sowie Angora Albinos von 2 kg Körpergewicht. Die Tiere wurden mit einer Durchschnittsmenge von 50-100 mg/kg Dithizon in 0,9 %-iger NaCl-Lösung und außerdem auch mit Mengen von 100-150 mg/kg einmalig injiziert. Die Verabreichung von Mengen zwischen 100-150 mg/kg wirkte auf die Hunde tödlich. Die Tiere starben unter schweren **allgemein toxischen Erscheinungen**. Die Kaninchen erwiesen sich trotz höherer Sensibilität ihrer Inselorgane gegenüber dem Dithizon resistenter.

Die Wirkung ließ sich in zwei Reaktionstypen einteilen. Typ I zeigte die bekannte dreiphasige Blutzuckerschwankung. Die **Anfangshyperglykämie** erreichte ihr Maximum 1-3 Stunden nach der Injektion, das Maximum der hypoglykämischen Phase lag 16-18 Stunden nach der Injektion, während die diabetische Hyperglykämie sich 24-48 Stunden später manifestierte.

Bei Typ II fehlte die initiale Hyperglykämie. Es setzte sofort eine schwerste Hypoglykämie ein, der später ein schwerer Diabetes folgte. Viele Tiere starben im hypoglykämischen Schock.

Dosierungen von 50-100 mg/kg riefen in 10 % der Fälle eine passagere Hyperglykämie hervor, 30-40 % starben während der initialen Hypoglykämie, die restlichen 50-60 % entwickelten einen permanenten Diabetes. Dosierungen über 100-150 mg/kg Dithizon führten ausnahmslos zu hypoglykämischen Komplikationen und **schwerstem Diabetes**. Die Tiere starben am akuten Kreislaufversagen. Kurz nach der Injektion zeigte sich außerdem bei allen Tieren eine zunehmende

Verschlechterung des Visus mit partiellem oder völligem Verlust der Sehkraft nach 6-12 Stunden. Als Ursache fand man eine Glaskörpertrübung.

Im diabetischem Stadium zeigten alle Tiere die klassische Symptomatik mit Polydipsie, Polyurie, Kachexie und Glukosurie (Glukosekonzentration von 1-8 %). Ohne Insulin verstarben sie früher oder später im Coma. Bei sämtlichen Kaninchen kamen nach Verabreichung diabetogener Dithizon-dosen degenerative Veränderungen des Inselapparates zur Beobachtung, deren Art und Ausmaß von der injizierten Dithizonmenge und der Überlebensdauer der Tiere abhing. Die Schädigungen entsprachen in allen Stadien den nach Alloxanverabreichung beschriebenen. Die Zinkverarmung stand in direkter Relation zur Größe der Dithizongabe. Der Schwund des Inselzinks erfolgte überaus rasch. Bei Tieren, die 10 Minuten nach einer Dithizongabe getötet wurden, ließ sich bereits kein reaktionsfähiges Inselzink mehr nachweisen. Zur Genese des Dithizon-diabetes schreibt Wolff: "Betrachtet man Entwicklung und Ablauf des Dithizon-diabetes, so fällt eine fast spiegelbildartige Ähnlichkeit mit dem Alloxandiabetes auf. Die äußert sich erstens im Dreiphasenverlauf beider Formen, zweitens in der zeitlich gleichen Rhythmik der Phasen beider Formen und drittens in dem schnellen Auftreten schwerster B-Zellschädigungen. Angesichts der starken Analogie der Pankreasveränderungen und der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim Alloxan- und beim Dithizon-Diabetes kann als sicher angenommen werden, daß es sich beim Dithizon-diabetes ebenfalls um einen reinen Pankreasdiabetes handelt. Die in den B-Zellen nachgewiesene Reaktion zwischen den lokalen Zinkdepots und dem Dithizon, muß als auslösende Ursache des Dithizon-diabetes angesehen werden."

Um die Bedeutung der in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln histochemisch nachweisbaren großen Zinkvorkommen für die endokrine Pankreasfunktion zu studieren, wurde das Inselzink durch Injektionen von Dithizon aus seinen physio-

logischen Verbindungen gelöst und in biologisch inaktive stabile Komplexe überführt. Unmittelbar nach der Dithizoninjektion ließen sich bei Hunden und Kaninchen folgende Veränderungen des Zinkstoffwechsels registrieren:

- a) Eine Vermehrung des Inselzinks auf das Doppelte der Norm. Als Teilursache konnte eine Hämolyse der zinkhaltigen Erythrocyten festgestellt werden.
- b) Eine anschließende Eliminierung des in seinen physiologischen Verbindungen kaum harnfähigen Zinks durch die Nieren. Das Ausmaß der Zinkbewegungen in Serum und Harn zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der verabfolgten Dithizongaben.

Nach Gaben von 50-100 mg Dithizon pro kg Körpergewicht ließen sich bei 40 Kaninchen folgende Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels reproduzierbar auslösen:

- a) Passagere Hyperglykämie von 2-6 Tagen Dauer in 10 % der Fälle,
- b) Permanenter Diabetes mit typischem Beginn in 50-60 % der Fälle,
- c) Tod in schwerer praediabetischer Hypoglykämie (dosisabhängig) in ungefähr 30 % der Fälle.

Die histologischen Veränderungen im Pankreas entsprachen den Beschreibungen beim Alloxandiabetes.

1949 stellte Okamoto auf Grund vorheriger Versuche mit zinkaffinen Substanzen seine Zinktheorie vom Diabetes mellitus auf (67). In den folgenden Jahren verfolgte er seine Studien, sicherte 1951 die diabetogene Wirkung von Nikotin und fand eine größere Menge zinkaffiner Substanzen mit diabetogenem Effekt. Folgende Vorbedingungen mußten erfüllt sein: Der Zinkgehalt der Langerhansschen Inseln mußte in irgendeiner Form bereit sein, sich mit den zinkaffinen Substanzen zu verbinden. Die Substanzen selbst mußten in Blut und Serum löslich sein. Die Reaktion mit dem Zink mußte leicht und schnell vonstatten

gehen in neutraler oder leicht alkalischer Lösung bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius. Die Substanzen mußten ausschließlich mit Zink reagieren. Sie durften nicht zerfallen oder allzu schnell ausgeschieden werden. Als Versuchstiere nahm Okamoto ausgewachsene Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 1900-3500 g. Sie wurden ausreichend ernährt und in Stoffwechselkästen gehalten. Die Reagentien wurden nur vormittags appliziert. Einige ausgewachsene Mäuse wurden zur Feststellung der letalen Dosis und zu histologischen Studien herangezogen. Blutzucker, Urinzucker und Aceton wurden täglich bestimmt. Ein Diabetes galt in dem Augenblick als erreicht, wenn der Blutzuckerwert 200 mg % überschritt und eine verdächtige Glukosurie über mehrere Tage bestand. Ein Kaninchen galt wieder als normalisiert, wenn der Blutzucker unter 120 mg % sank und der Appetit gut war.

Die größten Mengen diabetogener Substanzen wurden in die Auricular-, Femoral- oder Schwanz-Vene injiziert. Makroskopische und histologische Untersuchungen fanden unmittelbar nach dem Tode des Versuchstieres statt.

4. Beobachtungen über die diabetogene Wirkung anderer chemischer Substanzen

Neben Alloxan, Oxin und Dithizon fand Okamoto 1955 noch 17 weitere diabetogene Substanzen unter 87 geprüften.

Von den 17 neuen Substanzen, die beim Kaninchen einen Diabetes hervorrufen sind hauptsächlich zu nennen das: 8-Hydroxyquinaldin, 2,4-Dimethyl-8-hydroxyquinaldin, 13 Substanzen mit Phenylazobasen, insbesondere Phenylazo-, Tolyazo-, Hydroxylphenylazo-, Dimethylaminophenylazo-, Azetaminophenylazo-, Aminophenylazo-Basen und Nikotin.

Außer Nikotin sind all diese Abkömmlinge wasserunlöslich. Sie wurden in leicht alkalischer und unterchloriger Säure

in Lösung gebracht und bei Raumtemperatur appliziert.

Für Quinolinabkömmlinge rangierte die erforderliche Minimaldosis um einen Diabetes zu erzeugen zwischen 5 mg/kg und 45 mg/kg, für Nikotin zwischen einigen mg/kg bis 10 mg/kg und für Diphenylthiocarbazid zwischen 10-20 ccm gesättigter Lösung in Lithiumcarbonat.

Die Substanzen verursachten schon bei einer einzigen Injektion einen Diabetes mit den entsprechenden Schäden an den B-Zellen der Langerhansschen Inseln. Nikotin erzeugte erst nach drei bis viermaliger Anwendung innerhalb von 5-15 Tagen schwere B-Zellveränderungen mit nachfolgendem Diabetes. In schweren Fällen waren die B-Zellen auf weniger als 12 pro histologischen Schnitt einer Insel reduziert. Das ist unter einem Drittel des Normalwertes. In den meisten Fällen waren sie sogar unter ein Fünftel des Normalwertes, auf 8 B-Zellen, reduziert.

Die meisten Reagentien zeigten in ihrer Wirkung auf den Blutzucker die schon früher von anderen beobachteten drei Phasen: In den ersten Stunden Anstieg, dann nach 6-12 Stunden Abfall zur Hypoglykämie, um dann für dauernd auf hyperglykämische Werte anzusteigen und in einen Diabetes überzugehen. Bei manchen fehlte die erste Phase des zeitweiligen Blutzuckeranstieges. Wenn in der zweiten Phase der Abfall des Blutzuckerspiegels sehr deutlich ausfiel, war der nachfolgende Diabetes sehr ausgeprägt. Das scheint die plötzliche und sehr ausgiebige Ausschwemmung von Insulin und Erschöpfung der Insulinreserven zu beweisen.

Eine Reihe anderer zinkaffiner Substanzen hatte zwar ebenfalls eine toxische Wirkung auf die B-Zellen. Sie zerstörten aber nicht mehr als ein bis zwei Drittel der Zellen und bewirkten damit keinen Diabetes. Die diabetogen wirkenden Reagentien sind alles Zinkkomplexbildner. Strukturell verwandte und chemisch ähnliche Stoffe, die jedoch keine zinkbindenden Eigenschaften haben, wirkten nicht diabetogen. Sogar eine Anzahl zinkaffiner Substanzen er-

wies sich als nicht diabetogen. Manche von ihnen waren nur schwach cytotoxisch, andere wurden zu schnell wieder ausgeschieden.

Eine Reihe von Reagentien löste nur einen intermittierenden Diabetes aus. Die Tiere erholten sich während der Beobachtungszeit. Das weist auf eine nur leichtere Schädigung der B-Zellen hin.

Bei Verwendung anderer Reagentien war der erzeugte Diabetes schwer. Von 121 Testungen bestand bei 50 % die Krankheit über 100 Tage bis zu mehreren Jahren fort. Die Tiere starben zum Teil unter folgenden Leitsymptomen: 35 % an Diarrhoe, 22 % an stärkster Hypercypämie 20 Tage nach Einsetzen des Diabetes, 15 % an Superinfektionen, 14 % an Appetitlosigkeit und allgemeiner Kachexie. Kein Tier zeigte cardio-renal vaskuläre Symptome, wie sie beim Menschen beobachtet werden.

Über Veränderungen des B-Zellensystems von normalen und hypophysektomierten Ratten und Kaninchen, die mit Sulfonylharnstoffen, den modernen Antidiabetika, und diabetogenen Hormonen behandelt wurden, berichten Creutzfeldt und Mitarbeiter (85): "Das Inselsystem ist von Anfang an in die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe einbezogen worden. Die anfängliche Annahme, daß die A-Zellen geschädigt oder die Glukagonproduktion gehemmt würden, mußte von zahlreichen Untersuchern auf Grund morphologischer und physiologischer Befunde abgelehnt werden. Dagegen verdient das B-Zellsystem besondere Aufmerksamkeit, weil funktionsfähige B-Zellen zur vollen Funktionsentfaltung der Sulfonylharnstoffe notwendig sind und sich beim intakten Tier B-Zelldegranulationen nachweisen lassen. Die gleichzeitigen Beobachtungen von Kernvergrößerungen, Mitosen und Inselvolumenzunahme zusammen mit einem Anstieg der Plasma-insulinaktivität führte zu der Vorstellung, daß die Sulfonylharnstoffe direkt die Insulinsekretion stimulieren". Die im Verlauf der Versuche beobachtete rasch einsetzende

Degranulation der B-Zellen nach D860 bei normalen und hypophysektomierten Ratten sprach für einen direkten Angriff der Sulfonylharnstoffe an den Pankreasinseln. Bei Dauergaben erfolgte hinsichtlich Granulation und Gesamtselvolumen jedoch keine Anpassung des B-Zellensystems an die Behandlung, wie etwa nach langfristigen kombinierten Gaben von STH. und ACTH.

Mohnike berichtet von einer überraschenden, wahrscheinlich diabetogenen Wirkung von Sulfonylharnstoffen (86).

Ein männlicher ausgewachsener Hund erhielt bei konstanter Kost (1200 Kalorien, dabei 200 g Kohlenhydrate, Körpergewicht um 20 kg) unter laufender Kontrolle von Blut- und Harnzucker 4mal Alloxan intravenös. Es trat immer nur eine geringfügige passagere Glukosurie auf, bis maximal 13 Tage nach der Alloxaninjektion andauernd. Erhöhte Blutzucker waren nie nachweisbar, mit Ausnahme eines Wertes von 137 mg % 2 Tage nach der letzten Injektion. Der Hund erhielt dann 4 Monate nach der letzten Alloxaninjektion für die Dauer von etwa drei Monaten 3 g BZ 55 pro Tag.

In den ersten 14 Tagen der BZ 55-Behandlung wurden vereinzelt höhere Blutzuckerwerte nachgewiesen. Gelegentlich trat im Harn etwas Zucker auf. Unter weiterer BZ 55-Zufuhr wurden niedrige Nüchternblutzucker bis 51 mg % gemessen. Es kamen aber nach den Mahlzeiten Hyperglykämien bis 213 mg % vor. Die Glukosurie stieg an. In der anschließenden 14 tägigen Behandlungspause lagen die postprandialen Blutzuckerwerte niedriger, der Harn wurde zuckerfrei. Die Zufuhr von BZ 55 wurde wieder aufgenommen. Die Nüchternblutzuckerwerte sanken ab, wiederum bis auf 51 mg %. Im Verlaufe des Tages traten dann zunehmend höhere Werte auf, bis auf 247 mg % nach der mittäglichen Fütterung. Während der bisher nur kurzen Beobachtungszeit besteht eine eindeutige diabetische Stoffwechsellaage unter BZ 55. Beim schwer alloxandiabetischen wie pankreatektomierten Tier wird eine Blutzuckerbeeinflussung durch Sulfonylharnstoffe vermisst. Hieraus ist zu schließen, daß am biologi-

schen Objekt die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe an die Anwesenheit eines noch funktionstüchtigen Inselrests gebunden ist. Aus klinischen Beobachtungen und Studien beim Alloxandibabetes läßt sich bisher eine nachhaltige Erschöpfung der Inseln nicht ableiten.

Untersuchungen von Gepts sowie Bänder (88) ließen vielmehr erkennen, daß die Verabreichung von Sulfonylharnstoffen an Ratten zu einer Stimulierung des Inselwachstums und damit zu einer Vermehrung der insulinproduzierenden B-Zellen zu führen vermag. Silver und Nagel (89) konnten feststellen, daß die zusätzliche Verabreichung von Sulfonylharnstoffen an insulinbedürftige Altersdiabetiker nach Jahren eine Reduzierung und sogar einen Wegfall der Fremdinsulinalgaben ermöglichte. Diese wichtigen Beobachtungen bedürfen allerdings noch der Bestätigung an einem größeren Patientengut. Auffallend ist auch die Feststellung von Mehnert und Mitarbeitern (90), daß es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen in einem wesentlich geringeren Prozentsatz zu stärkeren Stoffwechselverschlechterungen kommt, als es z.B. unter der Behandlung mit Diät allein oder mit Insulin der Fall ist. Diese experimentellen und klinischen Beobachtungen weisen jedenfalls eher daraufhin, daß die Sulfonylharnstoffe in physiologischer Weise die Insulinsekretion anregen und womöglich eine gewisse protektive Wirkung entfalten, als daß es durch die Stimulierung des Inselapparates zu einer Erschöpfung der B-Zellen käme. Wie oben ausgeführt, gelang es lediglich bei jenem Hund mit einem durch Alloxan vorgeschädigtem Pankreas durch Gaben von BZ 55 passager eine diabetische Stoffwechsellage zu erzielen, ohne daß sich bisher jedoch ein permanenter Diabetes manifestiert hätte.

Schon vor der Entdeckung des Diabetes bei pankreatektomierten Hunden fand v.Mehring 1886 eine Sonderform von Diabetes bzw. Glukosurie infolge von oralen oder intravenösen Gaben von Phlorrhizin (91). Phlorrhizin ist ein Glykosid, was aus den Wurzeln von Kernobstbäumen gewonnen

wird. Mc.KEE und HAWKINS (92) haben in einer umfangreichen Zusammenstellung der bis 1945 vorliegenden Literatur dargestellt, daß an nahezu jedem Tier und sogar am Menschen experimentelle Untersuchungen mit Phlorrhizin durchgeführt wurden. Als Laboratoriumstiere wurden jedoch Hunde überwiegend bevorzugt. Die eindeutigen Ergebnisse beziehen sich auf Untersuchungen an diesem Versuchstier.

Von Mehring verabreichte das Phlorrhizin seinen Hunden per os in Mengen von 1 g/kg Körpergewicht, untermischt in gehacktem Fleisch. Unter mehreren anderen Methoden der Verabreichung erwies sich der Versuch von Coolen, zwei bis drei Gramm des Pharmakons in Alkohol gelöst und in Öl verteilt subkutan zu injizieren, praktisch am brauchbarsten (93).

Man beobachtete dann eine hochgradige Glukosurie bei normoglykämischer Stoffwechsellage und eine Steigerung des gesamten Stoffwechsels. Der Eiweißumsatz stieg enorm, der durchschnittliche Dextrose-Stickstoff-Quotient lag bei 3,6. Die Zuckerverbrennung sank auf ein Minimum und es entstanden Ketonämie und Azidose. Nach Absetzen der Injektionen schwanden die Symptome wieder, ohne eine dauernde Störung des Stoffwechsels zu hinterlassen. Von Mehring, Zuntz, Minkowski, Loewi, Lusk und Walker, sowie eine Reihe anderer Autoren (91,94,95,96,97,98) entwickelten verschiedene Theorien über die Wirkungsweise des Phlorrhizins, die sich jedoch sämtlich als nicht haltbar erwiesen. Als erster vermutete Lundsgaard (99), daß das Phlorrhizin die Phosphorylierungsprozesse in den Tubulusepithelien der Niere beeinflusst. Seinen Ansichten widersprach besonders Lambrechts (100), der sie nach Mc Kee und Hawkins auch zum Teil widerlegen konnte. Die toxische Wirkung des Phlorrhizins erfaßt außer den Nieren auch noch Leber, Darm, Muskulatur, Unterhaut und vielleicht auch noch die Nebennieren.

Nach neueren Forschungen nimmt man an (101), daß Phlorrhizin in den zur tubulären Rückresorption des Zuckers notwendigen Phosphorylierungsprosses hemmend eingreift.

Die Phlorrhizinwirkung ist aber nicht renal gebunden, sondern eine allgemeine Gewebswirkung auf die phosphorylierenden und dephosphorylierenden Fermentabläufe des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels in Leber, Darm und Muskulatur. Das besondere des Phlorrhizindiabetes liegt darin begründet, daß gleichzeitig mit der Glukosurie ein ausgedehnter, geradezu kritischer Glykogenschwund in der Leber und anderen Organen eintritt, so daß daher im Verlauf des Krankheitsbildes alle mit der Glykogenverarmung der Leber im Zusammenhang stehenden Stoffwechselstörungen, wie Glukoneogenie und Ketonurie in Erscheinung treten.

5. Die blutzuckersteigernde Wirkung von Hormonen und Fermenten

Die Bedeutung des Pankreas in der Pathogenese des Diabetes mellitus steht seit v. Mehring und Minkowski fest. Viele Forscher haben behauptet, daß jedem Diabetes eine Unterfunktion des Pankreas, eine mangelhafte Leistung der Inseln, als Ursache zu Grunde läge. Andere Forscher betonen, daß mit dem primären Versagen der Inselzellen die Ursachen eines Diabetes nur unzureichend erklärt sind. Der Diabetes sei vielmehr als ein pluriglanduläres Geschehen aufzufassen.

Der experimentelle Beweis für die Bedeutung der Hypophyse im Kohlenhydratstoffwechsel erfolgte zuerst aus den Ergebnissen von Hypophysektomien bei Hunden (102) und führte zu der Entdeckung, daß Gaben von Hypophysenvorderlappen-Präparaten einen Diabetes bei vorher stoffwechselgesunden Tieren auslösen konnten (103, 104, 105). Es erwies sich jedoch, daß nicht alle Tiere in gleicher Weise dem diabetogenen Effekt des Hypophysenvorderlappen ausgeliefert sind. Mäuse und Ratten zeigten sich entschieden resistenter als

Katzen und Hunde, während Kaninchen in ihrer Reaktion zwischen beiden stehen (106,107,108). Young beobachtete bei ausgedehnten Versuchen mit Hypophysenvorderlappen-Präparaten am Hund ein stufenweises Fortschreiten der Reaktionen. Verabreichung einer konstanten kleinen Dosis führte zu Glykosurie, Ketonurie und Polyurie für einige Tage. Eine allmählich intensivere Behandlung mit Hypophysenvorderlappen-Extrakten erzeugte innerhalb von zweieinhalb bis vier Wochen unbedingt einen permanenten Diabetes mit Neigung zur Verschlechterung im Laufe der Zeit. Young bezeichnete 1945 den transitorischen Diabetes zu Beginn des Versuchs "idihypophysär" und den permanenten, der sich im Laufe des Versuchs entwickelt "metahypophysär". Der idihypophysäre Diabetes neigt zu spontaner Rückbildung und ist charakterisiert durch eine relativ schwache Insulinempfindlichkeit, Stickstoffretention sowie einer Wachstums- und Gewichtszunahme. Histologisch finden sich im Pankreas des Hundes Degranulation und begrenzte hydrophische Degeneration der B-Zellen, gleichzeitig einhergehend mit einer reparativen mitotischen Aktivität der Inselzellen. Der metahypophysäre Diabetes unterscheidet sich vom idihypophysären Diabetes durch seine hohe Insulinempfindlichkeit und schweren histologischen Veränderungen der Inselzellen (109). Die starke Glukosurie geht mit erheblichen Gewichtsverlusten einher (110). Lukens und Dohan (111,112) behandelten den Hypophysenvorderlappen-Diabetes teilpankreatektomierter junger Katzen mit kalorisch niedriger Diät, Insulin oder Phlorrhizin, welches letzteres die Nierenschwelle für Glukose herabsetzt, erfolgreich. Der Diabetes konnte weitgehend beherrscht werden. Die Tiere erholten sich noch nach dreimonatiger Versuchsdauer. Der Versuch konnte dann wiederholt werden. Die Hypophyse greift mindestens auf zwei Wegen in das diabetische Stoffwechselgeschehen ein. 1945 gelang es Li und Mitarbeitern (113) und 1948 Wilhelmi (114) reines Wachstumshormon (STH), eines der entscheidenden

den diabetogen wirkenden Hormone des Hypophysenvorderlappens, zu isolieren. Evans und Young (115,116) beobachteten bei ihren Versuchen mit diabetogenen Hypophysenvorderlappen-Extrakten beim Hund eine Wachstumszunahme. Diese Beobachtungen bestätigten 1945 Young für Katzen und Ratten und Ogilvie für Kaninchen (117,118). Das Verhalten der Tiere hing einerseits von der Gattung und dem Alter und andererseits vom Auftreten und Grad des Diabetes ab. Manche Tiere entwickelten akromegale Züge und wurden später regelmäßig diabetisch. Junge Hunde und junge Katzen beantworteten die tägliche Verabreichung diabetogener Hypophysenvorderlappen-Extrakte lediglich mit einer beschleunigten Größenzunahme (119), ohne die Symptome eines Diabetes zu entwickeln. Auch schwangere oder laktierende Ratten erwiesen sich als resistent gegenüber diabetogenen Hypophysenvorderlappen-Präparaten. Vielfach fand man im Pankreas dieser Tiere die Inseln an Zahl und Größe vermehrt.

Cotes und Mitarbeiter (120) konnten die diabetogene Wirkung des STH am gesunden und ausgewachsenem Hund nachweisen. Andere Autoren experimentierten mit teilpankreatektomierten, hypophysektomierten oder adenalektomierten Versuchstieren (121). Es zeigte sich, daß anders als das ACTH, welches anscheinend ausschließlich über die Nebennierenrinde (NNR) wirkt, STH auch bei adenalektomierten Tieren wirksam ist. STH ist praktisch nur bei erwachsenen Hunden und Katzen voll wirksam. Es versagt beim Rhesusaffen völlig und ist bei Nagern nur auf der Basis eingeschränkter B-Zellentätigkeit, nach partieller Pankreatektomie oder schwach diabetogenen Alloxangaben, diabetogen (122,123, 124,125).

In jüngster Zeit stellten Lazarus und Volk fest (126), daß 50 % pankreatektomierte Hunde und intakte Kaninchen, welche mit Sulfonylharnstoffabkömmlingen behandelt wurden, ebenfalls der diabetogenen Wirkung des STH unterlagen. Selbst einer Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen vermochte die

Erschöpfung und Zerstörung der B-Zellen weder zu verhüten noch zu verzögern.

Einem Antagonismus von STH und ACTH bei Hund und Katze steht eine gegenseitige Wirkungsverstärkung bei der Ratte gegenüber. Die Wechselbeziehung beider Hormone ist abhängig von der Ansprechbarkeit des Inselapparates, speziell von der Reaktion der B-Zellen auf Überbeanspruchung. Die Resistenz der Nager gegenüber STH ist bedingt durch eine permanente, kaum erschöpfbare Insulinproduktion, die bei Hund und Katze Dauerreizen schnell erliegt (21). STH ist in seiner Struktur artabhängig. So übt zum Beispiel beim Rhesusaffen nur arteigenes STH einen Effekt auf den **Kohlenhydratstoffwechsel** aus. STH bewirkt einen intensiven Fettabbau bis zur Ketonkörperstruktur und spart den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz ein. Das führt zu einer wachstumsfördernden Anhäufung von Kohlenhydraten und Eiweiß. Es kommt zu einer erhöhten Insulinausschüttung. Bei Hund und Katze nimmt der Pankreasgehalt an extrahierbarem Insulin auf Spuren ab, die Insulinaktivität im Blut dagegen zu. Das manifestiert sich in einigen typischen Insulineffekten: Steigerung der Zuckeraufnahme und des Eiweißanbaus. STH vergrößert den Insulinbedarf der extrapankreatischen Gewebe (127,128,129,130,131).

STH hat auch eine inkretionssteigernde Wirkung auf die A-Zellen des Pankreas. Bei protrahierter STH-Applikation kann durch die schnelle Erschöpfung der B-Zellen und dem damit verbundenem Versiegen der Insulinbildung es zu einer relativ vermehrten Ausschüttung des blutzuckersteigernden Glukagons aus den A-Zellen kommen und ein manifester Diabetes dadurch hervorgerufen werden.

ACTH und die NNR-Hormone

Conn et al. erzeugten 1949 beim Menschen Hyperglykämie und Glukosurie mit ACTH, was nur über die NNR zu wirken scheint. Man beobachtete dabei auch eine gesteigerte Harnstoffausscheidung der Nieren (132). Einen antagonistischen

Effekt des ACTH gegenüber dem STH sahen Marx 1943 und Becks 1944 bei hypophysektomierten Ratten (133,134). Die Tiere verloren bei gleichzeitig gesteigerter Stickstoffausscheidung an Gewicht und sie hörten auf zu wachsen. ACTH hat demnach neben einem diabetogenen anscheinend auch einen wachstumshemmenden Einfluß.

Die vor mehr als 20 Jahren gemachte Entdeckung, daß Injektionen von NNR-Extrakten die Stoffwechselsituation pankreatektomierter Hunde verschlechtert und umgekehrt Adrenalektomie den Pankreas- und Alloxandibabetes bei Hund und Katze zum Verschwinden bringen kann, waren erste Hinweise auf die maßgebliche Rolle der NNR in der Genese der diabetischen Stoffwechselstörung (135,136,137,138). Bei teilpankreatektomierten Ratten beobachtete man ähnliche Erscheinungen.

Die diabetogene Wirkung der NNR-Extrakte ist an die Steroidhormone, in erster Linie an Cortison und Hydrocortison, geknüpft, während Corticosteron und Dehydrocorticosteron wesentlich schwächer wirksam sind. Hausberger und Ramsay (139) untersuchten die Wirkung von Cortison auf Blut- und Urinzucker, Stickstoffausscheidung, Fettablagerung und Veränderungen der Langerhansschen Inseln bei Meerschweinchen. Sie gaben männlichen Meerschweinchen täglich 2,5 mg/kg Cortisonazetat. Nach einigen Tagen konnte bei den Tieren histologisch eine partielle Degranulation der B-Zellen und eine beträchtliche Inselhypertrophie nachgewiesen werden. Eine Steigerung der Dosis auf 10-50 mg/kg täglich hatte eine vermehrte Fettablagerung mit Anstieg des Körpergewichts zur Folge. Es entstanden Hyperglykämie und Glukosurie. Die Inselzellen waren ungewöhnlich hypertrophiert und die B-Zellen vollkommen degranuliert. Außerdem fand sich eine deutliche hydropische Degeneration. Die ernste diabetische Stoffwechselsituation konnte für mehrere Wochen aufrechterhalten werden. Nach Absetzen der Cortisonbehandlung ging das Körpergewicht zurück und der Diabetes verschwand langsam. Die vergrößerten und degranu-

lierten B-Zellen gewannen wieder ihre normale Größe, die hydropisch degenerierten Zellen erholten sich dagegen nicht.

Die synthetischen NNR-Hormone (Prednison, Prednisolon und fluorierte Corticosteroide), Glykosteroide genannt, haben eine stark diabetogene Wirkung. Die diabeteserzeugende Qualität der Glykosteroide und des ACTH ist besonders bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Rhesusaffen ausgeprägt und manifestiert sich in Glukosurie, Hyperglykämie, Leberglykogenvermehrung und negativer Stickstoffbilanz (140,141,142,143,144). Diese Symptome sind weniger deutlich bei Hunden und Katzen, die weitgehend resistent gegenüber den Glykosteroiden hinsichtlich ihrer diabetogenen Wirkung sind. Hunde werden sogar durch Cortison vor der diabetogenen Wirkung des STH geschützt (145,146). Der Steroiddiabetes ist gekennzeichnet durch hochgradige Insulinresistenz, erhebliche Glukosurie bei nur geringer Hyperglykämie, hohe Lactat- und Pyruvatwerte im Blut, Tendenz zum Verschwinden im Hungerzustand, Neigung zu Fettansatz und sekundärer Inselhypertrophie mit vermehrter Insulinsekretion. Auf dieser kompensatorischen Insulinüberproduktion beruht die Neigung des Steroiddiabetes zu spontaner Rückbildung (147,148). Owen und Engel untersuchten 1959 die diabetogenen Wirkungen kombinierter Gaben von Cortison, Trijodthyronin und STH. an normalen zwangsgefütterten Ratten (149). Sie verwendeten folgende Dosierungen: Cortison 2,5 mg, STH 2,0 mg/100g, Trijodthyronin 5 mg/100g. Diese Hormone wurden einzeln und in allen Kombinationen jeweils über vier Tage verabfolgt. STH bewirkte Hypoglykämie, Glukosurie, N-Retention und Gewichtszunahme, Cortison und Trijodthyronin führten zu Hyperglykämie, Glukosurie, negativer Stickstoffbilanz und Gewichtsabnahme. Jede Kombination der drei Hormone resultierte in allen Parametern in ausschließlich additiven Veränderungen. Es ergaben sich innerhalb der Grenzen der Versuchsanordnung keine signifikanten synergistischen oder anta-

gonistischen Wechselwirkungen zwischen den drei Hormonen. Lazarus und Mitarbeiter untersuchten 1955 die pathologischen Veränderungen am Inselgewebe des Pankreas von Kaninchen nach Gaben von Cortison (150). Wurden Kaninchen 12,5-75 mg Cortisonacetat i.m. über einen Zeitraum von drei Tagen bis zu sechs Wochen verabreicht, so trat eine fortschreitende Glukosurie auf, die ihr Maximum am 5.-9. Tag erreichte und dann zurückging. Wurde die Dosis gesteigert, stieg der Zuckerspiegel höher. Er ging aber später wieder auf niedrigere Werte zurück. Morphologisch waren die hervorstechendsten Veränderungen am duktulären und zentroazinären Teil des Pankreas zu beobachten. Proliferation und Bildung von irregulär geformten, maulbeerähnlichen Inseln, zahlreiche Mitosen in den B-Zellen und deren Degranulierung. Erst bei einer stärkeren Ausbildung des Diabetes und längerer Dauer war eine Glykogeninfiltration im duktulären Gewebe zu beobachten und noch später in den B-Zellen. Die Autoren nehmen an, daß es sich bei der Degranulation und der gesteigerten mitotischen Aktivität der B-Zellen um eine Reaktion des Gewebes auf die Hyperglykämie handelt, ähnlich wie bei der Glykogeninfiltration der Duktuli und der B-Zellen, wie sie die proliferative Aktivitätssteigerung als direkte Wirkung des Cortisons auf das Pankreas ansehen.

Die große Wirksamkeit der Glucocorticoide bei einer Reihe von Krankheiten ist leider von verschiedenen Nebenwirkungen überschattet, worunter auch eine gewisse diabetogene Wirkung manchmal zur Manifestation eines Diabetes mellitus, bzw. zur Verschlechterung bei bestehender Zuckerkrankheit führen kann.

Latotzki (151) berichtet von einem 82-jährigen Mann, bei dem unter der Behandlung mit Prednisolon ein leichtes diabetisches Syndrom entstand. In einem weiteren Fall beobachtete er eine 58-jährige Frau, die unter Prednison einen insulinbedürftigen Diabetes mellitus entwickelte, welcher einige Wochen nach Abschluß der Hormonbehandlung

wieder symptomlos wurde.

Die in zahlreichen Publikationen vorliegenden Angaben zur Frage der Kohlenhydratstoffwechselstörungen unter der Behandlung mit Glukocorticoiden im besonderen Hinblick auf Häufigkeit und Schwere, sind nicht ganz einheitlich und es ist schwer, eine rechte Vorstellung zu gewinnen, wie weit den Patienten unter dieser Therapie Schaden erwachsen kann.

Um die Abweichung des Kohlenhydratstoffwechsels in diabetogener Richtung unter dem Einfluß dieser Hormone zu prüfen, wurden von Latotzki 47 Patienten ausgewählt, bei welchen aus klinischen Gründen die übliche Dosierungsgrenze der Hormone bewußt etwas überschritten und für längere Zeit eine höhere Dauderdosis beibehalten wurde.

Die Anfangsdosis betrug 60-80 mg Prednison täglich bzw. äquivalente Mengen von Cortison oder ACTH. Als Indikatoren für die gute Ansprechbarkeit galten bei den mit ACTH behandelten Versuchspersonen ein positiver Thorntest vor Beginn der Behandlung, ein flüchtiges Cushingoid bei allen Patienten und der sichere therapeutische Erfolg.

Bei 33 Patienten (70 %) war unter der Hormontherapie keine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels zu erkennen. Nur bei 14 Patienten (30 %) nahm die Staub-Traugottkurve einen leicht diabetoiden Charakter an und in 8 Fällen konnte während der Zuckerbelastung eine Glukosurie nachgewiesen werden. Solche Veränderungen der Glykämiekurven finden sich unter dem Einfluß aller oben genannten Hormone. Nach den Ergebnissen dieses Versuchs ist eine stärker diabetogene Wirkung des Prednisons gegenüber ACTH und Cortison gegenüber anderen Meinungen (152,153) zumindest fraglich.

In den 14 Fällen mit Abweichung der Belastungskurven in diabetoider Richtung ist offenbar die Grenze der Anpassungsfähigkeit des Inselorgans erreicht oder leicht überschritten. In diesem Zusammenhang ist es verständlich, daß bei diabetischer Diatnese und einem manifestationsreifen Milieu unter der Hormonbehandlung ein Diabetes manifest

werden kann. Erfahrungsgemäß wird solch ein Steroiddiabetes meistens einige Wochen nach Abschluß der Hormontherapie wieder symptomlos. Immerhin muß unter der Hormontherapie gelegentlich mit dem Auftreten diabetischer Stoffwechselentgleisungen gerechnet werden (151).

Blum beobachtete 1902, daß subkutan injiziertes Adrenalin bei seinen Versuchstieren Hyperglykämie und Glukosurie auslöste (154). Adrenalin mobilisierte über den Sympathicus die Glykogenvorräte der Leber. Es steigert dadurch den Blutzuckerspiegel und löst Glykosurie aus (155).

Der Zuckerstich Claude Bernards erfolgte an Kaninchen. Er stach in den Boden des vierten Ventrikels, was zu einer Adrenalinausschüttung führte und über eine Mobilisierung der Glykogenvorräte der Leber zu einem Blutzuckeranstieg mit nachfolgender Glukosurie veranlaßte (156), welche aber schon nach einigen Stunden wieder verschwand. Vorhergehendes Fasten und Unterbindung der Lebervenen (157), bilaterale Splanchnektomie oder Adrenalektomie (158,159) milderten oder verhinderten das Auftreten einer Hyperglykämie vollständig.

Polkow und v.Euler (160), aber auch Redgate und Gellhorn (161) vermochten in neueren Untersuchungen bestimmte Areale des Hypothalamus zu lokalisieren, deren elektrische Stimulierung eine Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark verursachte.

In Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten schreiben Kühnau und v.Holt: "Die Bedeutung des Adrenalins für den Chemismus der diabetischen Stoffwechselstörung wird im Allgemeinen stark überschätzt. Zwar ist durch zahlreiche ältere und neue Versuche erwiesen, daß Adrenalin ein wirksamer Gegenspieler des Insulins ist, und daß jede Insulingabe sehr schnell und prompt eine Adrenalinausschüttung auslöst, welche für den zweiphasischen Verlauf der Insulin-Blutzuckerkurve verantwortlich ist, aber es liegen keine Beweise dafür vor, daß die diabetische Hyperglykämie und Glukosurie durch eine Mehrpro-

duktion oder erhöhte Wirksamkeit des Insulinantagonisten Adrenalin verursacht wird. Dies ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil Adrenalin im Organismus sehr schnell durch das Ferment Aminooxydase zerstört wird."

Thyroxin

Obwohl der Einfluß der Schilddrüse auf den Kohlenhydratstoffwechsel allgemein akzeptiert ist, so ist er doch wahrscheinlich viel unbedeutender als die Einflüsse des Hypophysenvorderlappens (HVL) oder der Nebennierenrinde (NNR). Hyperglykämie und Glukosurie kommen bei Patienten mit einer Thyreotoxikose bekanntermaßen häufig vor. Nach Joslin und Lahey (165) führt der primäre Morbus Basedow in 38,6 %, der sekundäre Hyperthyreoidismus in 27,7 %, der gewöhnliche Kropf in 14,8 % zu einer **Glukosurie**, 14 % sind nach Wilder (166) Diabetiker (167).

Zufuhr von Thyroxin kann zu einem experimentellen Diabetes führen. Thyreodektomie steigert dagegen die Insulinempfindlichkeit und ruft gewöhnlich eine leichte aber deutlich erkennbare Verbesserung eines bestehenden Diabetes hervor. Mit wiederholter Verfütterung von getrockneten und pulverisierten Rinderschilddrüsen über längere Zeit erzeugte Houssay (168) bei subtotal pankreatektomierten Hunden Hyperglykämie und Glukosurie, welche, abhängig von der zugeführten Menge, Ausdruck eines temporären oder permanenten Diabetes waren. Der Thyreoiddiabetes ähnelt in seinen Befunden dem schon erwähnten HVL-Diabetes.

Der Eingriff des Thyroxins in den Stoffwechsel bewirkt eine starke Glykogenolyse und Fetteinschmelzung, was wiederum eine vermehrte Bildung und Abgabe von Insulin nach sich zieht. Diese Überbeanspruchung des Inselsystems wirkt schließlich diabetogen. Bei adrenalectomierten oder hypophysektomierten Hunden ließ sich mit Thyroxingaben kein Diabetes auslösen. Die Tiere starben früh im hypoglykämischen Schock.

Prolactin

Nachdem Houssay und Anderson 1949 bei Hund, Katze und zum Teil auch beim Frosch mit einem Prolactinpräparat, was 10-30 % ACTH enthielt, Hyperglykämie, Glukosurie und Polyurie zu erzeugen vermochten, berichten Foa und Mitarbeiter 1954 von erfolgreichen Versuchen an elf normalen und fünf pankreatektomierten Hunden (169,170). Nach einer anfänglichen Blutzuckersenkung auf 20-40 % der Nüchternwerte, führten wiederholte Injektionen unterschiedslos zu einer Hyperglykämie von 30-150 %. Der initiale hypoglykämische Abfall des Blutzuckers blieb bei den pankreatektomierten Tieren aus. Der hyperglykämische Effekt des Prolactins ist auch nach Entfernung der Hypophyse und der Nebennieren einwandfrei darzustellen.

Gonadotropine

Die diabetogene Wirkung der östrogenen und androgenen Hormone konnten vor allem Ingle (171), Lewis (172) und Houssay (173) nachweisen. Sie sind im allgemeinen nur schwach diabetogen und auch dann nur bei teilpankreatektomierten Tieren.

Glukagon

Das von Bürger (174) entdeckte, von Murlin (175) als Glukagon, von Sutherland und De Duve (176) als HGF (hyperglykämie-glycogenolytic factor) bezeichnete blutzuckersteigernde Hormon der A-Zellen des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse spielt in der Diabetesätiologie eine keineswegs völlig geklärte Rolle. Es wurde gezeigt, daß beim experimentellen Pankreasdiabetes und beim total pankreatektomierten Menschen der Insulinbedarf weitaus geringer ist als beim Alloxandibetes und beim menschlichen Spontandibetes, ohne das hierfür der Ausfall der Pankreasamylase und die Verminderung der Kohlenhydratverdauung verantwortlich gemacht werden können. Aus der signifikanten Abnahme des Insulinbedarfs nach Pankreatektomie hat man geschlos-

sen, daß das Pankreas einen insulinantagonistischen Wirkstoff enthält, dessen Ausfall Insulin einspart. Gaede und Ferner (177) zeigten, daß ein blutzuckersteigernder Stoff aus den Inseln gangunterbundener, alloxandiabetischer Tiere dargestellt werden kann. Aus diesem Ergebnis muß geschlossen werden, daß Glukagon in den A-Zellen gebildet wird, den einzigen Zellen, deren Funktion in dem genannten Versuch nicht geschädigt wurde.

Eine verschlechterte Glukosetoleranz und Glukosurie beobachteten van Itallie und Mitarbeiter (178) beim Menschen infolge wiederholter Glukagoninjektionen. Vier Versuchspersonen, die eine konstante Diät erhielten, bekamen für die Dauer von zwei bis fünf Tagen kristallines Glukagon in Mengen von 1,3-4,0 mg alle sechs Stunden i.m. injiziert. Bei allen vier Versuchspersonen entwickelte sich eine deutliche Glukosurie. Sie schieden bis zu 28 g Zucker in 24 Stunden, während der Glukagonbehandlung aus. Fraktionierte Urinsammlungen zeigten, daß die Glukosurie prinzipiell nach einer Mahlzeit auftrat. Zur Zeit der Glukagoninjektion waren die Nüchternwerte des Blutzuckers normal oder vermindert, aber die Toleranz gegenüber oraler oder intravenöser Glukosezufuhr war verschlechtert. Bei einer Versuchsperson, die eine besonders deutliche Glukosurie zeigte, war die Glukagonbehandlung mit morgendlicher Ketonämie verbunden. Nach Ansicht der Autoren können wiederholte Glukagoninjektionen beim Menschen einen vorübergehenden diabetesähnlichen Status hervorrufen, wobei die Glukosurie die Folge einer schlechteren Toleranz für zugeführte Kohlenhydrate ist. Eine mögliche Verwandtschaft dieses Phänomens zu einem Hungerdiabetes wird diskutiert.

Staub, Sinn und Behrens (179) steigerten bei der Katze mit nur 15 Gamma pro kg Körpergewicht eines Staubschen Glukagonpräparates den Blutzucker um 30 %. Bei gefütterten Ratten und Hunden gelang es durch Injektion von in Öl suspendiertem Glukagon, also durch Anlage eines Glukagondepots, einen schweren Diabetes mit hochgradiger Glukosurie und Stick-

stoffverlusten hervorzurufen (180).

Logothetopoulos und Mitarbeiter (181) injizierten in einem Dauerversuch neun Albino-Kaninchen täglich 2 mg/kg Glukagon. Die Behandlung begann drei Tage nach der Geburt und wurde für die Dauer von 5-6 Monaten fortgesetzt. Vier der Tiere zeigten nur eine vorübergehende Hyperglykämie nach jeder Injektion. Die anderen fünf Tiere wurden diabetisch. Die Glukagonbehandlung wurde nach 6 Monaten abgebrochen. Die Intensität des Diabetes blieb bei einem Tier bis zu 20 Tagen bei den anderen bis zu 40 Tagen bestehen. Die histologische Untersuchung des Pankreas ergab eine außerordentliche Atrophie der A-Zellen. Bei zwei Tieren fanden sich Hypertrophien und Hyperplasien der B-Zellen ohne Glykogeneinlagerungen. Diese Tiere hatten kein diabetisches Syndrom entwickelt. Bei den anderen Tieren war die Dichte des Inselgewebes vermindert und es lag eine massive Einlagerung von Glykogen in den B-Zellen vor.

Die diabetogene Wirkung des Glukagons ist aber trotz der aufgeführten Beobachtungen umstritten. Ingle (182) und Root (183) konnten unabhängig voneinander weder beim intakten noch beim teilpankreatektomierten, mit hyperglycidischer Zwangsdiät gefütterten Tieren einen Diabetes erzeugen, auch wenn sie das Glukagon kontinuierlich i.v. verabreichten.

Andere Autoren (184,185) berichten, daß Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunde verhältnismäßig unempfindlich gegenüber der hyperglykämischen Wirkung fortdauernder Glukagoninjektionen sind. Kracht (186) bemerkte jedoch eine Involution der A-Zellen des Pankreas und Degranulation und Hypertrophie der B-Zellen nach fortgesetzter Glukagonzufuhr bei Kaninchen und Ratten. Ähnliches beobachteten Salter und Best (187,188) bei Hunden. Lazarus und Volk (189) vermochten bei Kaninchen eine deutliche Hyperglykämie nur bei gleichzeitigen subdiabetogenen Cortisongaben aufrechtzuerhalten, während Glukagon allein nur eine milde vorübergehende Hyperglykämie hervorrief. Bei Meerschweinchen,

die dreimal täglich 0,33 mg in Maisöl gelöstes Glukagon erhielten für eine Zeit von ca. 30-120 Tagen, zeigten sich geringe oder gar keine Veränderungen der B-Zellen. Diese Befunde stimmten überein mit der sehr geringfügigen gelegentlichen Glukosurie, die bei diesen Tieren auftrat.

Nach Ansicht Kühnauß liegt die Schwierigkeit in der Erzeugung eines experimentellen Glukagondiabetes darin, daß erstens das Glukagon im Körper zu schnell abgebaut wird und weiterhin, daß die Zuckerverwertung in der Peripherie durch Glukagon nicht beeinträchtigt, sondern möglicherweise sogar verbessert wird und die blutzuckersteigernde Wirkung des Glukagons von der Anwesenheit reichlicher Glykogenreserven in der Leber abhängt (21). Die Notwendigkeit des Leberglykogens für die hyperglykämisierende Glukagonwirkung geht auch daraus hervor, daß Glukagon weder beim hepatektomierten Tier noch beim schwer leberkranken Menschen den Blutzucker erhöht. Werden bei der Ratte die Glykogenreserven unter dem Einfluß wiederholter Glukagoninjektionen erschöpft, dann bewirken weitere Injektionen eine zunehmende Blutzuckersenkung, da die Glukose in der Peripherie insulinabhängig verbraucht wird. Die Blutzuckersenkung kann dabei bis zur Schockgrenze gehen. Diese paradoxe Glukagonhypoglykämie erklärt sich damit, daß Glukagon neben seiner glykogenmobilisierenden Wirkung eine langanhaltende, intensive, insulinabhängige Verstärkung der peripheren Glukoseverwertung hervorruft, die jedoch nicht von vermehrter extrahepatischer Glykogenbildung begleitet ist. Diese Ansicht Kühnauß ist zumindest umstritten. Van Itallie (178) beobachtete bei seinen Versuchen am Menschen eine Verminderung der arterio-venösen Blutzuckerdifferenzen während der glukagoninduzierten Hyperglykämie und der Glukosetoleranzteste. Das weist seiner Ansicht nach daraufhin, daß die Glukoseverwertung des peripheren Gewebes unter der Glukagonbehandlung vermindert ist. Eine andere Möglichkeit scheint ihm die, daß Glukagon direkt die Insulinbildung oder Ausschüttung hemmt.

Sarcione und Mitarbeiter (190) nehmen an, daß die Injektion von Glukagon beim normalen Tier zu einer Ausschüttung von Adrenalin führt, die den peripheren Glukoseverbrauch senkt, so daß im Endergebnis eine Steigerung der Blutzuckerkonzentration eintritt.

Nach einem Referat von v.Holt (191) würde es eine weitgehende Simplifizierung der Verhältnisse bedeuten, wenn aus der antagonistischen Beeinflussung der Blutzuckerhöhe durch Insulin und Glukagon und ihrer gegensinnigen Inkretionssteuerung durch die Glukosekonzentration des Inselblutes auf einen generellen Antagonismus beider Wirkstoffe in den extrapankreatischen Geweben geschlossen würde. Vielmehr scheint es so zu sein, daß in manchen Phasen des Intermediärstoffwechsels beide Hormone synergistisch in den Stoffwechselablauf eingreifen, indem sie sich gegenseitig direkt oder indirekt in ihrer Inkretion fördern oder daß sie im Sinne einer Glykogenverminderung in der Leber wirksam werden.

Der diabetogene Effekt des Glukagons besteht in seiner Förderung der proteinkatabolen Stoffwechselreaktionen, was zu einer vermehrten Bereitstellung glukoplastischer Aminosäuren führt. Eine durch Insulin nicht mehr ausreichend kompensierte Wirkung von Glukagon führt zu einer ins exzessive gesteigerten Glukoneogenie mit nachfolgender Glukosurie, wie v.Holt (192) und Mitarbeiter bei Stoffwechselstudien an alloxandiabetischen Tieren vor und nach chemischer Ausschaltung der A-Zellfunktion zeigen konnten. Salter und Best haben diesen Mechanismus der diabetogenen Wirkung des Glukagons bestätigt

Normalerweise soll das Verhältnis der A- zu den B-Zellen 1:4 betragen, beim Diabetes mellitus 2:1 bis 5:1, beim Alloxandiabetes sogar noch höher. Diese Zahlen gaben Ferner, Hess und Terbrüggen (193) an. Die Zahlen der amerikanischen Pathologen, vor allem Gomori, schwanken in den weiten Grenzen von 3:2 bis 9:1, und neuerdings fanden Creutzfeldt und Mitarbeiter (194) eine so starke Streuung

der Inselzellrelationen bei Diabetikern, daß sie diesen Verhältnissen eine diagnostische Bedeutung aberkannten. Creutzfeldt konnte nachweisen, daß die Gros-Schultze-Methode zur elektiven Darstellung der A-Zellen in den Langerhansschen Inseln unbrauchbar ist. Die bisher mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse sind nicht verwertbar. Insbesondere ist die Theorie Ferners, der Diabetes sei eine A-Zellenhyperplasie bei gleichzeitiger Insulininsuffizienz, nicht bewiesen, da sie auf Befunden beruht, die mit der Gros-Schultze-Methode gewonnen wurden. Neuere morphologische Bewertungen erlauben es, auszuschließen, daß im Pankreas von Diabetikern eine wirkliche Hyperplasie der A-Zellen existiere (195,196). Biochemische Untersuchungen haben bewiesen, daß der Glukagongehalt der Bauchspeicheldrüse von Diabetikern mit demjenigen von Nichtdiabetikern gleich ist (197).

Paradoxe Insulinwirkungen, Insulinase und Insulininhibitoren

Für die Insulinresistenz gibt es verschiedene Ursachen. Einmal ist es möglich, daß die hormonellen Gegenspieler des Insulins so stark vermehrt sind, daß es erforderlich wird, Überdosen zu geben, um die Wirkung der Hormone zu überspielen. In seltenen Fällen kann es aber auch zu Antikörperbildung gegen das exogen zugeführte Insulin kommen, wobei durch Antigen-Antikörperreaktionen das Insulin unwirksam wird. Nach langdauernder Insulinzufuhr beobachteten Mirsky und Mitarbeiter (198,199) eine Funktionseinstellung und Atrophie der B-Zellen, woraus sich ein Diabetes entwickelte. Somogyi (200) berichtet von der paradoxen Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz bei Personen mit einem organischen Hyperinsulinismus. Er erklärt die Beobachtung damit, daß die außerordentlich vermehrte Insulinausschüttung das Nebennieren-Hypophysen-System stimuliert, was dann seinerseits die Insulinwirkung überflügelt. Der transitorische Diabetes, welcher nach der chirurgischen

Entfernung des Inselzelladenoms auftritt, ist nichts weiter als die Manifestation eines endokrinen Gegenregulationsdiabetes, gesteuert von Hypophyse und Nebenniere. Artifiziemller Hyperinsulinismus infolge von Insulininjektionen bei Nichtdiabetikern oder Insulinüberdosierungen bei Diabetikern werden von denselben abnormen Symptomen begleitet, da die hypoglykämischen Perioden die diabetogenen Faktoren des Hypophysen-Nebennieren-Systems aktivieren. Es zeigt sich außerdem, daß die Höhe der Insulindosis und die Dauer der Insulinbehandlung direkt proportional zur Stärke des diabetogenen gegenregulatorischen Effektes sind. Somogyi betont die Tatsache, daß eine induzierte Hypoglykämie eine Hyperglykämie erzeugt und eine exzessive Glukosurie in der Folge einer vorhergegangenen Hypoglykämie zu sehen ist, Schwer leitbare Diabetiker, die gegen ihre Diätvorschriften verstießen und ständig steigende Insulinmengen zur Beseitigung ihrer Glukosurie erhielten, bekamen mehr und mehr hypoglykämische Phasen mit nachfolgenden flutartigen glukosurischen Wellen. Sogar symptomlose hypoglykämische Phasen riefen eine Gegenregulation hervor. Wenn man hypoglykämische Zustände durch häufigere Kohlenhydratzufuhr oder Zwischenmahlzeiten vermeidet und die Insulindosis allmählich reduziert, stabilisiert und erholt sich der Kohlenhydratstoffwechsel so, daß oftmals wenig oder kein Insulin mehr erforderlich ist. Somogyi sieht in der Insulinintoxikation eine Alarmsituation, welche das Nebennieren-Hypophysen-System stimuliert, mit dem Ergebnis einer vermehrten Ausschüttung von Insulinantagonisten aus Nebennierenrinde und Nebennierenmark.

Die Inaktivierung von zirkulierendem Insulin durch Antikörperreaktionen gegen das eigene Insulin beschrieben zuerst Moloney und Coval (201), die Mäuse mit Antikörpern vorher immunisierter Meerschweinchen beimpften.

Nach Mirsky (202) wird Insulin durch eine spezielle Proteinase, Insulinase zerstört, die besonders in der Leber bei

Mensch, Ratte, Kaninchen, Huhn, Ochse, Hund, aber auch in Muskel und Niere, in geringem Maße auch im Blut und im Hirn vorkommt. Mirsky konnte unter Verwendung eines Insulins, das mit radioaktivem Jod markiert war, zeigen, daß die Wirkung der Insulinase wahrscheinlich in der hydrolytischen Aufspaltung des Insulinmoleküls besteht. Es ist daher denkbar, daß die Insulinase, die den Abbau des Insulinmoleküls reguliert, im Überschuß vorhanden sein kann, so daß die Insulinkapazität erst abgesättigt werden muß, wenn weitere Insulinmengen wirksam sein sollen. Auch die Insulinaseinhibitoren können vermindert sein oder fehlen, was wiederum eine vermehrte Insulinasewirksamkeit bedingt, so daß auf diesem Wege ein relativer Überschuß des abbauenden Fermentes besteht und ein Diabetes manifest werden kann.

Dituri (203) berichtet von einem instruktiven Fall, bei dem wegen eines Carcinoms der Magen, ein Teil des Duodenums, die Milz und das ganze Pankreas entfernt werden mußten. Der Insulinbedarf des Kranken war, wie das nach einer totalen Pankreatektomie zu erwarten war, gering und betrug etwa 20 Einheiten Protamin-Zink-Insulin in 24 Stunden. Innerhalb von kurzer Zeit stieg er jedoch an und zwar bis auf 180 E. des gleichen Insulins. Eine Infektion war auszuschließen. Im Serum des Kranken ließen sich jedoch Antikörper nachweisen, die offensichtlich Ursache für die aufgetretene relative Insulinresistenz waren.

6. Die Einwirkung verschiedener Diätformen auf die Diabetesgenese

Ein Interesse für den Zusammenhang von der Nahrungszufuhr und der Entwicklung eines Diabetes liegt schon seit der Entdeckung der Glukosurie vor. Allen (19) untersuchte 1913 sorgfältig die Rolle der Diät bei Hunden mit teilresiziertem Pankreas und fand, daß die Glukoseverluste im Harn von

der zugeführten Nahrung abhängig waren. Fleischdiät hatte nur leichte Glukosurie zur Folge, reine Brotdiät zog dagegen ungleich höhere Zuckerausscheidung nach sich. Die Zufuhr exzessiver Mengen verschiedener Zucker rief beim Hund eine starke Glukosurie hervor (204). Houssay und Martinez (205) studierten 1947 den Effekt hoher Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißdiäten an 95 % pankreatektomierten Ratten. Die Tiere wurden acht Monate lang auf das Auftreten eines Diabetes hin beobachtet. Nach zwei Monaten hatten 56 % der Ratten mit Eiweißdiät einen Diabetes, im Gegensatz zu 78 % der mit reinen Kohlenhydraten gefütterten und 100 % der fettreich ernährten. Nach 7 Monaten waren die Ratten mit der Kohlenhydratdiät alle diabetisch, wohingegen sogar nach 8 Monaten Eiweißdiät nur 82 % der Versuchstiere einen Diabetes aufwiesen.

In einer anderen Versuchsanordnung wurden alle Ratten auf eine hohe Kohlenhydratdiät gesetzt, deren Menge aber variierte. Es zeigte sich, daß die überfütterten Tiere sehr schnell sämtlich einen Diabetes entwickelten, die Unterernährten dagegen selbst nach 8 Monaten nur zu 43 % einen Diabetes aufwiesen.

Houssay und Martinez beobachteten weiterhin, daß die Alloxanempfindlichkeit der Ratten von der zugeführten Diät abhängig war. Die Ratten wurden einen Monat lang mit jeweils einer der vorher schon erwähnten 3 Diäten behandelt und eine vierte Gruppe außerdem noch mit einer Eiweißmangelkost ernährt. Nach einem Monat injizierte man 160 mg/kg Alloxan. Der Proteingehalt der Nahrung beeinflusste die Alloxanempfindlichkeit der Tiere entscheidend. Von den eiweißarm ernährten Tieren starben 90 %, von den eiweißreich ernährten 33 %. Lazarow (206) schreibt dieses Ergebnis der Schutzfunktion des Methionins in der Eiweißkost zu. Auf der anderen Seite beobachtete man auch eine verblüffend niedrige Sterblichkeitsziffer bei den reich mit Kohlenhydraten ernährten Ratten (40 %). Diese Beobachtung wurde von Wolff und Mitarbeitern bei Untersuchungen im Zu-

sammenhang mit der Zinkaffinität des Alloxans bestätigt. Die Ergebnisse bei den fettreich ernährten Tieren waren unterschiedlich. Ratten, deren Diät in erster Linie aus schwer verdaulichen Fetten wie Schmalz und Rindertalg bestand, hatten eine fast 100 %-ige Sterblichkeitsrate. Gab man statt dessen Olivenöl, Butter oder Margarine, so sank die Sterblichkeit auf 21-40 %. Cocusnußöl und Maisöl schienen sogar eine schützende Wirkung zu haben. Die Sterblichkeit betrug 0-13 %.

Nach protrahiertem Hunger, als auch bei kohlenhydratfreier und fettreicher Ernährung, fand sich bei Ratten eine mit der Dauer der Vorbehandlung zunehmende Störung der Phosphorylierung der Glukose, der Glykogensynthese und der CO_2 -Bindung aus Glukose in Leber und Muskulatur. Hinzu kommt beim Hungerdiabetes eine Glukoneogenie infolge verstärkter HVL- und NNR-Aktivität (207,208).

In vielen bisherigen Erörterungen über die Ursachen des spontanen menschlichen und tierischen Diabetes mellitus wurde immer wieder die Frage aufgeworfen, welche Bedeutung einer vermehrten Zuckerzufuhr in der Nahrung bei diesem Krankheitsbilde zukomme. Man hatte dabei die Vorstellung, daß durch übertriebene Zufuhr von Glukose eine Überbelastung und Erschnöpfung der Inseln eintrete und daß dadurch ein permanenter Diabetes mellitus zustande kommen könne. Dementsprechend hat man schon früh experimentelle Untersuchungen durchgeführt, die einerseits die Frage prüften, welche Veränderungen an den Inseln durch lang dauernde Glukosezufuhr eintreten, die andererseits der Frage galten, ob durch eine Hyperglykämie ein permanenter Diabetes hervorgerufen werden könne.

Zu den Inselveränderungen nach Glukosezufuhr nehmen eine Reihe von Arbeiten Stellung, von denen eine Gruppe besonders die Vermehrung oder Vergrößerung der Inseln oder beides zugleich nach reiner Zucker- oder sonstiger Kohlenhydratzufuhr hervorhebt. Diesen Befund erhoben schon Diamare 1899 und Marassini 1907 nach ihren Experimenten

an Kaninchen und Jarotzky 1899 nach ausschließlicher Ernährung mit Kohlenhydraten (209-211). Auch Corpaci fand 1932 an Kaninchen, die **intraperitoneale** Glukoseinjektionen erhalten hatten (20 ccm einer 25 %igen Glukoselösung), eine Hyperplasie der Inseln, ebenso Menegini 1939 an Meerschweinchen, schließlich Haist und Mitarbeiter 1949, 1959, sowie Conn 1949 und Wissler 1949 an Ratten (212, 213, 214, 215).

Weitere Untersuchungen galten den Veränderungen der Inselzellen. Ssobolew (12) entdeckte sehr wenig fuchsinophile Granula in den Pankreasinseln von Hunden, denen er Kohlenhydrate verfüttert und Glukose injiziert hatte, im Gegensatz zu hungernden Tieren, in deren Inseln reichlich davon zu sehen waren. Homans und Allen (216, 217) beobachteten die Degranulation von B-Zellen bei subtotal pankreatektomierten Katzen und Hunden, welche gleichzeitig einen erhöhten Blutzuckerspiegel aufwiesen. Thomas (218) fand bei Schlangen nach einer einzigen Injektion einer starken Glukoselösung eine leichte Degranulation der B-Zellen. O'Leary (219) beschreibt beim Studium des Mäusepankreas nach Glukosezufuhr das Verschwinden und die wahrscheinliche Leerung von vollen Vakuolen in den Inselzellen. Evans (220) vermochte nach wiederholten intravenösen Glukoseinjektionen beim Kaninchen - trotz hochgradiger vorübergehender Hyperglykämie - keine Inselzellveränderungen nachzuweisen.

Wendet man sich den experimentell erzeugten Veränderungen des Blutzuckerspiegels zu, so findet man in vielen Experimenten eine **protrahierte** Hyperglykämie und bei einem Teil der Versuchstiere sogar einen permanenten Diabetes.

1938 untersuchte Wörner (221) die Langerhansschen Inseln von Meerschweinchen nach einer Zeit fortgesetzter intravenöser Dextrose-Injektionen. Er nahm zu seinen Versuchen 40 gesunde männliche Meerschweinchen, die zwischen 360 und 840 g wogen. Diesen injizierte er täglich eine 30%ige Detroselösung, der 0,75 % NaCl zugefügt waren. Zwei Kon-

trolltieren wurden für die Zeit von je 7 und 14 Tagen täglich 2 ccm der 0,75%igen NaCl-Lösung infundiert. Den Versuchstieren wurden pro Stunde mittels einer motorgetriebenen Spritze exakt jeweils 2,3 oder 4 ccm Dextrose (0,71-2,45 % /kg Körpergewicht) in die äußere Jugularvene injiziert.- Die Tiere wurden in engen Stoffwechselkäfigen gehalten und im Abstand von einem bis zu 28 Tagen getötet und untersucht.

In diesen Experimenten betrug die Menge der infundierten Lösung in 24 Stunden ungefähr 10 % des Körpergewichts eines Tieres. Die kleinste Menge pro Stunde betrug 0,71 g bei einem Tier, das 16 Tage damit infundiert wurde. Die größte Menge lag bei 1,66 g ohne Volumenvermehrung des Lösungsmittels, bei doppeltem Volumen waren es zwei Gramm pro kg Körpergewicht in der Stunde.

Die Meerschweinchen beantworteten die fortwährende intravenöse Zufuhr von Dextrose mit einer Anzahl verschiedener Reaktionen. Bei fast allen Tieren stand eine Anorexie im Vordergrund. Die Dextroseinfusionen riefen keine außerordentliche Hyperglykämie, Glukosurie oder Glykogenspeicherung hervor. Der deutliche Verlust an Körpergewicht deutete auf eine Erhöhung des Grundumsatzes hin. Die autoptischen Untersuchungen des Pankreas zeigten einen deutlichen Schwund der B-Zellgranula in den ersten 24-48 Stunden. Vom 4-5 Tag an schienen die Inseln zu hypertrophieren infolge einer Vermehrung der B-Zellen aus umgewandelten Ductus- und Zentroazinärzellen. Zum Teil fanden sich degenerative Veränderungen an den B-Zellen und den Azinuszellen in Form von hydropischer Vacuolisation und trüber Schwellung der Mitochondrien. Bei Tieren, die die Injektionen länger als 4 Wochen überlebten, näherten sich die Insel- und Azinuszellen wieder normalen Bedingungen, obwohl bei einer Reihe von B-Zellen der Granulaverlust von Dauer zu sein schien. Ein Diabetes trat trotz 28 Tage wählender Injektion nicht auf.

Wie die Experimente von Homans und Allen, zeigen auch die-

se Ergebnisse, daß eine Erhöhung des Blutzuckers die B-Zellen angreift und eine hydropische Degeneration in ihnen hervorruft. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der genannten Autoren stehen jedoch die Beobachtungen eines kompensatorischen Wachstums der Inseln, das Fehlen einer vollständigen hydropischen Degeneration der B-Zellen und die degenerativen Veränderungen in den Azinuszellen. Ebenfalls an Meerschweinchen untersuchten Gomori und Mitarbeiter (222) die Wirkung einer einzigen Glukoseinjektion auf die B-Zellen des Pankreas.

Junge Meerschweinchen erhielten eine einmalige intraperitoneale Injektion einer etwa 10%igen Glukoselösung. Der Blutzucker wurde bestimmt nach Hagedorn-Jensen. Die Untersuchungen der Inselzellen des Pankreas wurde zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion vorgenommen.

Die Blutzuckertoleranzkurve zeigte ein Maximum von 250-300 mg % drei Stunden nach der Injektion. Etwa 5-6 Stunden danach zeigte sich ein Abfall zur Norm auf ungefähr 100 mg %.- Veränderungen im Sinne einer Degranulation der B-Zellen fanden sich bei fast allen Tieren. Sie reichten von der Verminderung der Granula in einigen Zellen bis zum völligen Fehlen der Granula in allen Zellen. Die Degranulation verlief dem Anstieg und Abfall der Blutzuckerkurve parallel. Bei gefütterten wie bei hungernden Kontrolltieren wurde keine Degranulation gefunden. Die Degranulation weist auf die funktionelle Bedeutung der B-Zellen bei der Insulinsekretion hin, die abhängig vom Anstieg des Blutzuckers ist.

Peterson (223) wiederholte 1949 die Versuche von Gomori und Mitarbeitern, indem er Ratten jeden Alters und beider Geschlechter eine 20%ige Glukoselösung direkt in den linken Ventrikel des Herzens injizierte. Die Glukose war in destilliertem Wasser gelöst und wurde in Mengen von 0,25-6,0 g/kg Körpergewicht injiziert. Die Ratten wurden im Abstand von 5 Minuten bis zu mehreren Tagen nach der Injektion getötet. Glukosetoleranz, Blutzuckerspiegel und

Urinzucker wurden zu verschiedener Zeit bestimmt, die Blutzuckerbestimmungen nüchtern vorgenommen und der Urinzucker durch Nachtsammlungen errechnet. Zwei Ratten erhielten 3 Einheiten Zinkinsulin pro 1,0 g Glukose simultan injiziert. Eine Ratte erhielt 12 Einzelinjektionen von 3,0 g/kg Glukose für eine Zeit von zwei Wochen.

Die einmalige Injektion einer großen Glukosemenge in das strömende Blut einer Ratte stellte eine außerordentlich hohe Anforderung an die B-Zellen des Pankreas und führte zur völligen Erschöpfung der B-Zellen nach 15 Minuten. Je höher die Konzentration der injizierten Glukoselösung war, umso deutlicher war auch das Ergebnis. Nach 48 Stunden hatte sich der Inselapparat wieder erholt. Ratten mit degranulierten B-Zellen zeigten eine herabgesetzte Glukosetoleranz, erhöhten Nüchternblutzucker und Glukosurie. Die gleichzeitige Injektion von Insulin verhinderte die Degranulation nicht, da die Wirksamkeit des Insulins erst nach 30 Minuten einsetzte. Wiederholte Glukoseinjektionen über einen Zeitraum von zwei Wochen erschöpften die Leistung der B-Zellen und führten zu einem zeitweiligen Diabetes. Glukosetoleranzstudien bei Ratten 24 Stunden nach einer einzelnen Glukoseinjektion von 3 g/kg zeigten eine diabetische oder potentiell diabetische Blutzuckerkurve. Eine Woche nach der Injektion war die Glukosetoleranzkurve wieder normal. Eine vorher bestehende deutliche Glukosurie verschwand schon nach 8 Stunden.

1913 hatte Allen (217) bereits über Experimente berichtet, bei denen er nach zusätzlicher partieller Pankreatektomie bei Hunden eine Hyperglykämie und Glukosurie erzeugt hatte, wenn die Tiere nach der Operation kohlenhydratreich ernährt wurden. Keine Hyperglykämie entstand dagegen bei Fettdiät oder Nahrungseinschränkungen. Ähnliche Experimente mit dem gleichen Ergebnis wurden von Homans 1914/15 durchgeführt. Dagegen konnte Fischer 1915 bei Kaninchen trotz monatelanger intravenöser Zuckerzufuhr keinen diabetischen Zustand erzeugen (224). Astwood und Mitarbeiter

(225) riefen dagegen bei Hunden durch kontinuierliche intravenöse Glukosegaben eine temporäre Hyperglykämie hervor. Ingle (226) erzeugte 1946 bei Ratten durch intensive Fütterung mit kohlenhydratreicher Kost eine chronische Glukosurie. 1930 gaben Verzar und Kuthy Hunden täglich durch einen Magenschlauch 150 g Zucker für eine Zeit von fünf Monaten (227). Eine Glukosurie hielt danach nur eine Woche an und die Blutzuckerkurven waren nur vorübergehend leicht diabetisch. Andere Autoren vermochten ebenfalls nur kurzdauernde Hyperglykämien und Glukosurien auszulösen. Butsch (228) gelang es 1934 den Blutzuckerspiegel von Hunden 51 Stunden lang auf sehr hohen Werten zu halten. Histologisch fanden sich außer großen Glykogendepots in der Leber und den Muskeln keine Veränderungen am Pankreas oder an anderen Organen. Kaninchen, denen 300 ccm einer 10%igen Glukoselösung täglich subkutan injiziert wurden, starben innerhalb von fünf Tagen. Die gleichen Beobachtungen machten Astwood, Flynn und Krayner 1942 bei Hunden, die unter den Erscheinungen einer Leberdysfunktion eingingen (225). Dohan und Lukens unternahmen 1948 ihre Versuche mit der dauernden Zufuhr von Glukose, von dem Gedanken ausgehend, daß die ständige Erhöhung des Blutzuckers zu einer Erschöpfung des Inselapparates mit dem Endresultat eines echten permanenten Pankreasdiabetes führen müßte (229).

Sie verwendeten für ihre Versuche 35 Katzen beiderlei Geschlechts. Acht von den Tieren war die lienale Hälfte des Pankreas operativ entfernt worden. Nachdem die Tiere sich von dem Eingriff erholt hatten, konnten die Versuche beginnen. Injiziert wurde eine 20%ige Glukoselösung zusammen mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Es erfolgten gewöhnlich drei Injektionen täglich im Abstand von acht Stunden. Die injizierte Menge variierte zwischen 50-420 ccm in 24 Stunden. Der Blutzuckerwert wurde direkt vor der ersten Injektion bestimmt und stellte immer den niedrigsten Tageswert dar. Die Katzen erhielten eine leichte

Diät. Gewöhnlich war der Appetit während der Injektionszeit stark reduziert.

Nach Absetzen der Injektionen wiesen von den 35 Versuchstieren 10 hydropische Degenerationen in den Langerhansschen Inseln auf. Die anderen 25 zeigten weder diabetische Symptome noch ließen sich hydropisch-degenerative Veränderungen in den Inseln nachweisen. Viele der Tiere entwickelten ein Syndrom von Anorexie und Ataxie und starben in einem hochgradig geschwächten Zustand.

Die Durchschnittsmenge der zugeführten Glukose schwankte beträchtlich. Wie erwartet, lag der Durchschnitt der zugeführten notwendigen Glukosemenge für die teilpankreatektomierten Tiere niedriger. Ferner fanden die große Schwankungsbreite und die relativ geringe Durchschnittsmenge für die normalen Tiere ihren Grund darin, daß diese Gruppe die meisten derjenigen Tiere einschloß, welche infolge der Injektionen schwach und ataktisch wurden. Die Injektionen mußten deswegen in der Menge herabgesetzt oder gestoppt werden. Auffällig war, daß bis auf eine Ausnahme alle Katzen an Gewicht verloren. Die operierten Tiere schieden 3 Tage vor der Autopsie 66-107 % des verfügbaren Gesamtzuckers aus.

Die 10 Tiere, bei denen hydropische Degenerationen der Inselzellen gefunden wurden, wiesen für einen Zeitraum von mindestens neun und mehr Tagen morgendliche Blutzuckerwerte von 149 mg % und darüber auf. Die anderen Katzen, bei denen sich keine degenerativen Veränderungen fanden, waren höchstens acht oder weniger Tage hyperglykämisch. Die Dauer der Hyperglykämie schien in einem direkt proportionalen Verhältnis zu der Dauer der Injektionszeit, der Höhe des Blutzuckerspiegels während dieser Zeit und dem Pankreasgewicht zu stehen.

Eine dauernde Hyperglykämie trat bei einer intakten und bei zwei teilpankreatektomierten Katzen auf. Die intakte Katze erhielt drei Injektionen täglich für eine Zeit von 39 Tagen, mit einer Unterbrechung vom 25.-32. Tag. Dieses

Tier wies gewöhnlich schon vor der morgendlichen Injektion hohe Blutzuckerwerte auf. Nach Absetzen der Injektionen wurde es 22 Tage beobachtet. In dieser Zeit verlor das Tier 0,67 kg an Körpergewicht, die schwere Hyperglykämie und Glukosurie bestanden fort. Am zehnten Tag nach Absetzen der Injektionen trat eine Azetonurie auf. Am 22. Tag war das Tier deutlich geschwächt und verfallen und zeigte die klinischen Symptome einer Azidosis und Urämie. Autoptisch fand sich eine stark verfettete Leber, die 1,04 % Glykogen enthielt und 21,2 % Fettsäuren, Werte, wie man sie bei unbehandelten pankreatektomierten Katzen findet. Das Serum erschien milchig trübe und enthielt 1,6 % Fettsäuren, 243 mg % Cholesterol und 105 mg % Harnstickstoff. Die zweite teilpankreatektomierte Katze lebte noch acht Tage nach Beendigung der Injektionen und hatte in dieser Zeit eine Glukosurie von durchschnittlich 77 % der aus der Fleischdiät verfügbaren Glukose. Bei der dritten Katze, deren Injektionen nach 52 Tagen beendet wurden, bestand ein schwerer Diabetes über die nächsten 50 Tage. In den darauffolgenden 32 Tagen milderte sich die Glukosurie allmählich bis sie schließlich ganz verschwand und der Blutzucker sich wieder normalisierte.

In den Langerhansschen Inseln aller drei Tiere fanden sich deutliche Veränderungen. Die Inselzellen waren an Zahl und Größe vermindert und enthielten nur noch einige wenige hydropisch veränderte B-Zellen. Ansonsten glichen die Veränderungen im Pankreas auch bei den Katzen, die nur hydropische Degenerationen aufwiesen aber keinen Diabetes entwickelt hatten, jenen, wie sie nach subtotaler Pankreatektomie beim HVL-Diabetes oder dem frühen spontanen Diabetes bei der Katze beschrieben worden sind. Es wurden keine entzündlichen Reaktionen der Inseln, keine Veränderungen und Umwandlungen der Ductuszellen noch hyaline Degenerationen beobachtet. Bei fünf Katzen, die in den ersten vier Tagen nach Injektionsbeginn zur Untersuchung kamen, lagen die Glykogenwerte der Leber mit 8-12 % deut-

lich über der Norm. An den anderen Organen fanden sich keine Veränderungen.

Weichselbaum und Stangl (230,231) machten zuerst darauf aufmerksam, daß beim Diabetes mellitus des Menschen in den Inseln des Pankreas ein großer Teil der Zellen blasig aufgetrieben ist: Sie bezeichneten diese Veränderung als "hydropische Degeneration". Nachdem Lane 1907 und Bensley 1911 eine Methode entwickelt hatten, die A- und B-Zellen voneinander zu unterscheiden (232,233) hat Homans 1914 an teilpankreatektomierten diabetischen Katzen nachgewiesen, daß bei diesen nur die B-Zellen von hydropischen Veränderungen befallen werden. Die hydropische Veränderung der B-Zellen wurde zunächst als exzessive Wasseransammlung im Zelleib gedeutet oder als Folge eines Eintritts von Blutserum (234). In neuerer Zeit haben Duff und Toreson (235) sowohl für den experimentellen als auch für den menschlichen Diabetes gezeigt, daß der hydropischen Veränderung eine Glykogenspeicherung der B-Zellen entspricht.

Frühere Untersucher fanden hydropische Veränderungen in 40-70 % der Fälle. Diese Befunde änderten sich grundsätzlich nach allgemeiner Anwendung des Insulins. So fand Warren 1938 die hydropische Veränderung nur noch in 4,5 % und Warren und Le Compte konnten sie 1952 nur noch in 4 % der Fälle nachweisen (236,237). Duff und Toreson haben 1951 bei alloxandiabetischen Kaninchen die hydropischen Veränderungen durch kleine Insulindosen zum Verschwinden gebracht (235). Auf Grund dieser Befunde kamen sie zu der Auffassung, daß Insulingaben die B-Zellen entlasten und die hydropisch veränderten Elemente sich zu normalen Strukturen zurückbildeten. Diese Vorstellung wird besonders durch experimentelle Untersuchungen von Copp und Barclay (238) sowie von Best und Mitarbeitern (239) gestützt. Theodossiou (240) schrieb 1956 dazu:

"Daß die hydropische Veränderung der B-Zellen eine wichtige oder die wichtigste Veränderung beim Diabetes ist, geht

aus der Tatsache hervor, daß sie das charakteristische anatomische Substrat fast aller Arten von experimentellen Diabetes darstellt." Diese Ansicht findet auch in neuesten Untersuchungen von Williamson (241) ihre Bestätigung.

Link untersuchte 1953 die Wirkung wiederholter intraperitonealer Glukoseinjektionen bei Schweinen (242). Er injizierte 20 gesunden Schweinen täglich zweimal eine 21 %ige Glukoselösung. Der Urinzucker und die niedrigsten Praeinjektionswerte des Blutzuckers wurden nach Somogyi bestimmt. Zwei bis drei Tage nach Beginn der Injektionen fiel der Blutzuckerspiegel leicht ab, um dann bald auf hyperglykämische Werte anzusteigen. Sechs Schweine behielten diese Hyperglykämie auch nach Absetzen der Injektionen bei. Vier von ihnen konnten Glukosetoleranztesten unterzogen werden. Die daher gewonnenen Kurven zeigten eine deutlich verminderte Glukosetoleranz im Vergleich zu den Kurven normaler Kontrolltiere, die dem gleichen Test unterworfen wurden. Vier Schweine, die eine Hyperglykämie nach dem Injektionsstop beibehalten hatten, wurden plötzlich schwach und ataktisch und verfielen in einem comatösen Stupor. Dieser Verfall konnte mit 20 Einheiten Insulin nur verzögert aber nicht aufgehalten werden. Zehn andere Schweine zeigten während des Versuchs eine Hyperglykämie verschiedenen Ausmaßes. Nach Beendigung des Versuchs waren die Blutzuckerwerte wieder normal. Bis auf eines verloren alle Schweine trotz nur mittlerer Glukosurie bis zu 8 % ihres Körpergewichts. Autopsisch fanden sich in den B-Zellen keine sicher nachweisbaren Degranulationen. Die Versuchsergebnisse zeigten allerdings eine beträchtliche Variationsbreite. Nach Ansicht des Untersuchers scheint es sicher, daß für längere Zeit fortgesetzte intraperitoneale Glukoseinjektionen bei Schweinen in den ersten Tagen die Insulinausschüttung der Inseln stark anregen. Hyperglykämie und Glukosurie, die Carlson, Drennen und Eveleth nach Glukosefütterung bei Schweinen beobachteten, wiesen daraufhin, daß Schweine relativ niedrige Insulinreserven

haben. Glukosurie und Ketonämie waren bei den meisten Schweinen flüchtig und gering. Die ungewöhnliche Kohlenhydrattoleranz schien teils abhängig von einer langsamen Absorption, teils von einem besonderen Verhalten des endokrinen Systems gegenüber dem Kohlenhydratstoffwechsel. Die Pankreatektomie rief beim Schwein nur einen milden Diabetes hervor.

Guest beobachtete bei alloxangefütterten Schweinen, daß sie in einer anschließenden Fastenperiode keine deutliche Hyperglykämie entwickelten. Das weist daraufhin, daß Schweine nur eine geringe Glukoneogenese haben. Das Schwein ist aus diesem Grunde weniger abhängig von Insulin als andere Tiere, besonders Hund und Katze.

Der HVL des Schweins enthält eine hohe Konzentration von STH. Das Schwein ist dem diabetogenen Effekt von STH gegenüber weitgehend unempfindlich. Möglicherweise findet in dieser Besonderheit des endokrinen Verhaltens die Resistenz gegenüber der diabetogenen Wirkung exzessiver Glukosezufuhr ihre Erklärung.

Die Entstehung einer Hyperglykämie nach Glukosegaben unterscheidet sich von der Hyperglykämie nach HVL-Extrakten. In den ersten 3-4 Tagen vor Auftritt der Inselveränderungen senken Gaben von HVL-Extrakt den respiratorischen Quotienten, verhindern die Insulinwirkung auf den Blutzucker, treiben die Ketogenese voran und bewirken eine Schilddrüsen- und Nebennierenhyperplasie. Im Gegensatz dazu steigern Glukosegaben den respiratorischen Quotienten und die Wirksamkeit injizierten Insulins. Sie verhindern die Ketogenese wie auch die Nebennieren- und Schilddrüsenhyperplasie. Das Fehlen einer Nebennierenhyperplasie und das Fehlen anderer Zeichen adenotropischer Aktivität deuten daraufhin, daß die hormonale Antwort auf Glukosegaben nur von geringer Bedeutung für die in diesen Versuchen gefundenen B-Zellveränderungen ist. In erster Linie muß die außerordentliche Belastung der Inselzellen durch die ständige Hyperglykämie für den Zusammenbruch ihrer Funktion

und die nachfolgenden anatomischen Veränderungen verantwortlich gemacht werden. Daß der Blutzucker selbst, unabhängig von seiner Konzentration, oberhalb einer gewissen Schwelle den adäquaten Reiz für die Insulinabgabe darstellt, konnten 1927/28 Grafe und Meythaler (243) beweisen. Dohan und Lukens halten auf Grund ihrer Versuche eine ausreichend lange aufrechterhaltene Hyperglykämie für den wichtigsten Faktor zur Erzeugung hydropischer Degenerationen im Pankreas und eines persistierenden Diabetes. In ausführlichen Experimenten haben Barron und State 1949 Hunde mit intravenösen Dauerinfusionen von Glukose in großen Mengen bis neun Tage lang behandelt (244). In allen Fällen fanden sie eine Degranulierung der B-Zellen. Sie bemerkten, daß der Blutzuckerspiegel nach anfänglichem Anstieg drei bis sieben Tage normal blieb und daß sich erst danach eine endgültige Hyperglykämie entwickelte. Bei einem Hund, der eine Gesamtdosis von 1000 g Glukose innerhalb von vier Tagen erhalten hatte, kam es zu hämorrhagischen Nekrosen in den Inseln. Diese Komplikation zusammen mit einer Azidosis hatten auch schon Jacobs und Colwell 1936 nach dauernden intravenösen Glukoseinfusionen bei Hunden gefunden (245). Vining konnte 1949 an Hündinnen durch fortgesetzte Glukoseinjektionen bis zu 48 Tagen in nicht hyperglykämisierenden Mengen eine Degranulierung und hydropische Veränderung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln hervorrufen (246).

In einer sehr exakten Studie prüfte Theodossiou (246) die Auswirkungen fortgesetzter Glukoseinfusionen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die B-Zellen der Pankreasinseln. Von besonderer Bedeutung für die Untersuchungen und Befunde von Theodossiou waren die oben ausführlich beschriebenen Beobachtungen von Dohan und Lukens, die bei einigen Katzen nach langdauernder intraperitonealer Glukoseinjektion einen permanenten Diabetes erzeugen konnten, und zwar bei 27 nichtpankreatektomierten Tieren einmal, bei acht teilpankreatektomierten zweimal. Theodossiou verwendete

bei seinen Versuchen deswegen ebenfalls Katzen, und zwar 20 Tiere beiderlei Geschlechts.

Die Tiere erhielten als Grundnahrung Hackfleisch oder gekochtes Fleisch mit Zusatz von Lebertran, Futterkalk und Hefe. Mit fortschreitendem Experiment verminderte sich der Appetit der Tiere. Einige von ihnen ließen einen auffallenden Durst und Polyurie erkennen.

Als Originallösung wurde eine 20 %ige Glukose in physiologischer Kochsalzlösung angewendet. Pro Liter der Lösung wurden 100 mg Thiamin (BETABION forte) zugesetzt. Vor Beginn eines jeden Versuches erfolgte mehrmals die Bestimmung des Nüchternblutzuckers. An 21 noch nicht behandelten Katzen ergaben 59 Nüchternblutzuckerbestimmungen einen Durchschnittsblutzuckerwert von 81,1 mg %-Schwankungen zwischen 76 und 124 mg %. Die Injektionen erfolgten intraperitoneal, dreimal täglich um 8,16 und 22 Uhr. Die tägliche Dosis betrug 40-136 ccm der Originalglukoselösung. Die Experimente wurden mit kleinen Dosen begonnen. Erst nach 6-8 Tagen vertrugen die Tiere eine Menge von mehr als 150 ccm täglich gut. Die Blutzuckerbestimmung folgte mehrmals täglich nach Hagedorn-Jensen, qualitative Harnzuckerbestimmung nach Fehling, Acetonprobe nach Legal.

Dohan und Lukens beobachteten nach täglichen Injektionen großer Glukosemengen in die Bauchhöhle bei 27 Katzen viermal und bei acht teilpankreatektomierten Katzen fünfmal eine ausgesprochene hydropische Veränderung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln. Theodossiou beobachtete das gleiche Bild bei 15 Katzen nur einmal in klassischer Form. Theodossiou konnte feststellen, daß in dem einen Fall die im HE.- oder im Gomori-Präparat optisch leeren B-Zellen in der Färbung mit Bestschem Karmin und besonders in der Färbung nach Hotchkiss eine starke Speicherung von Glykogen-tropfen zeigten, wobei die Glykogenzone der Inseln wie ein Kranz die zentral gelegenen normalen Zellen umgab. Der Fall bestätigt die Auffassung von Duff und Toreson, daß der hydropischen Veränderung der B-Zellen eine Glykogenspei-

cherung entspricht.

In den Fällen, in denen Theodossiou keine hydropischen Veränderungen nachweisen konnte, beobachtete er flüchtige Hyperglykämien nach den Injektionen bei einem Tier einen Blutzuckerspiegel von 1000 mg % vier Stunden nach der Injektion, die sich aber jeweils bis zum nächsten Morgen wieder zurückgebildet hatten. Immerhin wiesen diese wenn auch flüchtigen Hyperglykämien auf eine Störung der Kohlenhydrat-Toleranz hin. Bei diesen Katzen fanden sich bei der Färbung nach Hotchkiss regelmäßig feintropfige Glykogenspeicherungen in den B-Zellen.

Wie vorher erwähnt, erzeugten Dohan und Lukens bei einem ihrer intakten Tiere einen permanenten, 20 Tage lang dauernden Diabetes, nachdem sie 39 Tage lang täglich 11,4 g/kg Glukose intraperitoneal injiziert hatten. Bei anderen Tieren stellten sie nur hyperglykämische Tage nach täglicher Injektion von 11-19 g/kg Glukose fest. In den Experimenten von Theodossiou lag die Tagesdosis der injizierten Glukose zum Teil höher, nämlich zwischen 8 und 27 g/Tag. Sie wurde ohne Unterbrechungen für eine Zeit von 7-93 Tagen injiziert, zum Teil also wesentlich länger als bei Dohan und Lukens. Umso bemerkenswerter ist es, daß es Theodossiou trotz gleichartiger Diät und gleichartigen Versuchsbedingungen nicht gelang, einen permanenten Diabetes durch Glukoseinjektionen zu erzeugen, wobei allerdings zu bedenken ist, daß Dohan und Lukens dieses Krankheitsbild auch nur einmal bei 27 Katzen zu erreichen vermochten.

Wie der Erfolg der intraperitonealen Glukoseinjektion von Tier zu Tier schwankt, zeigt ein genauer Vergleich der einzelnen Befunde in den Versuchen von Dohan und Lukens und den Experimenten von Theodossiou. Eine Katze von Theodossiou erhielt 49 Tage lang täglich 19,5 g/kg Glukose. Sie zeigte weder eine dauernde Hyperglykämie noch das Bild hydropisch veränderter B-Zellen. Dagegen sahen Dohan und Lukens bei einem Tier mit ungefähr gleicher

Tagesdosis 18,8 g/kg, aber viel kürzerer Versuchsdauer von nur 27 Tagen eine dauernde reversible Nüchternhyperglykämie von 19 Tagen Dauer und hydropische Veränderungen höchsten Grades. Ähnliche Differenzen zeigt ein zweiter Fall. Ein Tier von Theodossiou, das täglich 17,5 g Glukose pro kg Körpergewicht über 39 Tage erhielt, hatte keine Hyperglykämie und keine hydropischen Veränderungen. Bei einem Tier von Dohan und Lukens, das nur 27 Tage mit der gleichen Tagesdosis Glukose behandelt worden war, hatte für 20 Tage eine reversible Hyperglykämie mit starken hydropischen Veränderungen bestanden. Weiter konnten Dohan und Lukens schwere hydropische Veränderungen und einen Diabetes bei einer nichtpankreatektomierten Katze nach 39 Tage dauernden Glukoseinjektionen mit einer Tagesdosis von 11,4 g/kg erzeugen. Ein Tier aus Theodossious Versuchsreihe, das 93 Tage 14 g/kg Glukose täglich erhalten hatte, zeigte keine dauernde Hyperglykämie, keine hydropische Veränderung und selbstverständlich auch keinen Diabetes. Woher diese großen Unterschiede kommen, muß offen bleiben. Theodossiou vermutet, daß seine im Freien gefangenen Tiere widerstandsfähiger waren als die Tiere von Dohan und Lukens.

Nach den Untersuchungen von Theodossiou wurde die höchste vorübergehende Hyperglykämie bei den meisten Tieren zwischen zwei und drei Stunden nach der Glukoseinjektion erreicht. Nach vier Stunden war bei den meisten Tieren der Blutzucker wieder normal. Auffallend ist, daß Dohan und Lukens gerade das Maximum der vorübergehenden Hyperglykämie vier Stunden nach der Injektion fanden.

Dohan und Lukens haben angenommen, daß die durch Glukoseinjektionen erzeugte Dauerhyperglykämie die notwendige Voraussetzung für die hydropischen Veränderungen sei. Dazu schreibt Theodossiou:

"Wenn wir nach unseren Untersuchungen die Glykogenspeicherung der B-Zellen als den nach Glukoseinjektionen charakteristischen Befund ansehen müssen und die hydropi-

sche Veränderung nur als den Ausdruck einer besonders intensiven Glykogenspeicherung, so läßt sich die Auffassung von Dohan und Lukens nicht aufrecht erhalten. Wir sehen nämlich die Glykogenspeicherung bei den meisten unserer Versuchstiere ohne Dauerhyperglykämie. Die Tiere hatten vielmehr höchstens flüchtige Hyperglykämien oder überhaupt keine. Auch die Tatsache, daß bei zwei Tieren fünf Tage nach Absetzen der Glukoseinjektionen von relativ niedriger Dosis die Glykogenspeicherung der B-Zellen noch bestand, spricht gegen die Bedeutung der Hyperglykämie und für die Bedeutung der Überlastung der B-Zellen durch gespeicherte Glukose als Ursache der hydropischen Veränderung. Wenn die Glykogenspeicherung in den Inseln bei fast allen Arten von experimentell erzeugtem Diabetes mellitus oder experimentellen Hyperglykämien bis zu einem gewissen Grad als Zeichen einer erhöhten Belastung zu deuten ist, so wird verständlich, daß den oben wiedergegebenen Untersuchungen die hydropischen Veränderungen der Inseln beim menschlichen Diabetes mellitus vor der Insulinära weit häufiger zu beobachten war, als nach der allgemeinen Anwendung des Insulins. Das Insulin bewirkt eine funktionelle Entlastung der Inseln. Infolgedessen kommt es bei der Insulintherapie nicht zu einer abnormen Belastung der Inselzellen und dadurch nicht zu ihrer Schädigung im Sinne der Glykogenspeicherung."

Grafe und Maythaler entdeckten, daß der Blutzucker selbst den adäquaten Reiz für die Insulinabgabe darstellt. Injizierten sie Traubenzucker in die Vene femoralis, so kam es zu einem Blutzuckeranstieg. Ließen sie dagegen Traubenzucker in eine Pankreasarterie einströmen, so daß er unmittelbar mit den Inseln in Kontakt kam, stieg der Blutzucker nicht an. Er sank manchmal sogar unter den Normalwert, offenbar infolge einer verstärkten Insulinausschüttung. Brown und Mitarbeiter (247) wiederholten diese Versuche, in dem sie versuchten, eine Hyperglykämie im Pankreas oder in einem Teil davon längere Zeit aufrecht-

zuerhalten. Auf diese Weise sollte die Antwort anderer Systeme auf die Hyperglykämie vermieden werden und die Änderungen, die im infundierten Organ gefunden wurden, der lokalen Hyperglykämie zugeschrieben werden.

In den vorliegenden Versuchen wurde zehn Hunden mit einem Durchschnittsgewicht von 10 kg ein Polyäthylenkatheter in die Art.Pancreatico-duodenalis operativ eingelegt. Für einen Zeitraum von 18 Tagen wurde eine 5-17 %ige Glukoselösung in die arterielle Zirkulation eines Pankreasteiles infundiert.

Eine periphere Hyperglykämie trat nicht auf. Dafür zeigte sich mehrere Tage während der Infusionszeit eine periphere Hypoglykämie. Brown und Mitarbeiter sehen darin den Ausdruck einer gesteigerten Insulinausschüttung. Infusionen in die Vena portae mit ähnlichen Glukosemengen ändern den Blutzuckerspiegel nicht.

Histologisch fand sich eine lokale Hyperplasie der Langerhansschen Inseln, die in manchen Gebieten Degranulation und frühe hydropische Alterationen der B-Zellen aufwiesen. Wenn der Blutinsulinspiegel hoch lag und die periphere Hyperglykämie dadurch stärker war, dann schienen die lokalen Befunde im Inselnsystem des Pankreas ausgeprägter. Die Ergebnisse zeigen im Zusammenhang mit früheren Arbeiten, daß Insulin, der Blutzuckerspiegel und zweifellos noch andere Faktoren die Aktivität der Langerhansschen Inseln beeinflussen.

Larsson (55) berichtete 1956 von Glukoseinfusionen beim Kaninchen. Zwölf Versuchstiere erhielten zweimal täglich 22 ccm einer 30 %igen Glukoselösung subkutan in den Rücken injiziert. Die Versuche dauerten zwischen 28-36 Tagen. Die injizierte Gesamtmenge betrug 350-400 g Glukose.

Larsson beobachtete bei den Tieren eine leichte Gewichtszunahme trotz verminderten Appetits. Eine Glukosurie trat nicht auf. Bei einigen Tieren fand sich autoptisch eine beträchtliche Vermehrung des Inselgewebes, was bei anderen wiederum nur mäßig eintrat oder ausblieb. Die Glukose-

toleranz nach dem Versuch blieb unverändert. Eine zweitägige Alloxanapplikation von 100 mg/kg riefen einen Diabetes und Glukosurie hervor, die sich nicht von einem normalen Alloxandiabetes unterscheiden.

Corréâ, Marques und Wagner versuchten 1960 einen Diabetes durch orale Gaben von Glukose bei Schildkröten zu erzeugen (248). Junge Schildkröten beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht von 1,2-3,0 kg (einschließlich des Panzers, der ungefähr 30 % des Körpergewichts ausmacht) standen zur Verfügung. Eine Glukoselösung in destilliertem Wasser, 1 g/ccm, wurde ihnen mittels eines Katheters einmal am Tag in den Magen geflüßt. Es fanden zwei Versuchsreihen statt, eine im Sommer und eine im Winter. Daneben lief im Winter noch eine weitere Versuchsreihe, in der man versuchte, mit Hilfe größerer Glukosemengen einen persistierenden Diabetes auszulösen.

Während des Sommers gab man für einen Zeitraum von 23 Tagen täglich 1 Gramm Glukose und in den folgenden 7 Tagen 2 g/kg täglich. Der Blutzucker stieg allmählich von 93 mg % der Kontrolltiere auf 193 mg %. Die weiblichen Tiere zeigten eine Tendenz zu höheren Blutzuckerwerten. Die Tiere der Winterversuchsreihe erhielten anders als im Sommer in den ersten 23 Tagen täglich 2 g/kg und in den folgenden 7 Tagen 1 g/kg täglich. Die Blutzuckerwerte lagen entschieden höher als im Sommer, nämlich bei durchschnittlich 1140 mg % (470-2380 mg %). Am Ende des Experiments zeigten die Tiere eine allgemeine muskuläre Hypotonie. Sie starben alle, auch wenn die Versuche abgebrochen worden waren. Die Sterblichkeit war abhängig von den zugeführten Glukosemengen und der Jahreszeit. Im Sommer betrug die Sterblichkeit nach 20-30 Tagen etwa 50 %. Im Winter stieg die Sterblichkeit auf 60 % nach 15-20 Tagen und nach 30 Tagen auf 100 %.

Die histologischen Untersuchungen des Pankreas ergaben einen Anstieg von Zahl und Größe der Langerhansschen Inseln, sowie eine reversible Degranulation und hydropische Degenera-

tion der B-Zellen. Bei den meisten Tieren, welche erst 30 Tage nach Beendigung der Versuche getötet wurden, fanden sich keine Schädigungen mehr in den Inseln.

In der dritten Versuchsreihe gelang es nicht, hohe Dosen von stärksten Glukosekonzentrationen längere Zeit zuzuführen. Die Konzentrationen mußten reduziert werden, um die Tiere am Leben zu erhalten. Ein permanenter Diabetes ließ sich in keinem Fall auslösen. Vielleicht war die Versuchsdauer zu kurz. Alle Tiere starben innerhalb von 42 Tagen. Die außerordentlich hohe Sterblichkeit auch der Kontrolltiere, die lediglich destilliertes Wasser zugeführt erhielten, findet zum Teil auch ihre Erklärung in der Belastung der Tiere durch die tägliche orale Katheterisierung.

7. Spontanes Auftreten von Diabetes mellitus bei Tieren

Es liegt eine Reihe von Berichten vor über das Auftreten eines spontanen Diabetes mellitus bei zahlreichen Tierarten, besonders bei Rindern, Pferden, Schafen, Hunden und Katzen. Von Laboratoriumstieren existierten derartige Berichte nicht, bis man vor kurzem einen erblichen Diabetes bei Inzuchtstämmen des Chinesischen Hamsters beobachtete (249). Schätzungen über die relative Häufigkeit von spontanem Diabetes mellitus bei größeren Haustieren variieren beträchtlich. Sie rangieren bei Hunden zwischen 1:260 bis 1:800, für Katzen etwa zwischen 1:1000 bis 1:1500. Untersuchungen H.Meiers an etwa 30000 Hunden und Katzen weisen auf eine stärkere Häufigkeit der Erkrankung bei diesen Tieren hin, mit Zahlen von 1:200 bei Hunden und 1:800 bei Katzen. Die relative Häufigkeit eines Diabetes bei Rindern, Pferden, Schafen und Schweinen ist nicht bekannt, doch scheint sie nach der vorliegenden Literatur nicht bedeutend zu sein.

Zur allgemeinen Information über das Auftreten eines Diabetes mellitus bei größeren Haustieren wird auf die Handbücher der Veterinärmedizinischen Pathologie und Physiologie hingewiesen (251,252,254). Eine vollständige

Zusammenfassung der älteren Literatur über den Diabetes mellitus bei Tieren findet sich bei Hjärre (258). Obwohl die ganze veterinärmedizinische Literatur weniger als 100 Berichte über Diabetes mellitus bei Tieren enthält - und viele Autoren beschreiben nur einen oder einige wenige Fälle - so ist doch nicht daraus zu schließen, daß das Vorkommen von spontanem Diabetes so selten ist. Routinemäßige klinische Untersuchungen aller kranken Tiere und postmortale Revisionen würden nach Meinung von MEIER eine größere Frequenz der Fälle enthüllen.

Histopathologische Untersuchungen bei diabetischen Pferden sind leider recht selten. Vacuolär-hydropische Degenerationen der Langerhansschen Inseln wurden in der Regel beobachtet. In einem Fall war ein degenerativer Prozeß im Pankreas abgelaufen. Es fanden sich mehrere kleinere Abszesse. Der Befund wurde als Folge einer atypischen Virusgrippe gedeutet. In einem anderen Fall ist eine Pankreasatrophie beschrieben mit geschrumpften und zerstörten Inseln bei gleichzeitiger Fibrosierung des Drüsengewebes. Das klinische Bild wies neben Polyurie, Polydipsie und Glukosurie, Furunkulose, Fell- und Augenveränderungen auf. Die Tiere waren abgemagert und entkräftet. Andere hatten unilaterale oder bilaterale Katarakte, welche zur Erblindung führten.

Bei Rindern entwickelt sich ein Diabetes mellitus gewöhnlich sekundär infolge von Amyloideinlagerungen in das Inselgewebe. Als primäre Ursache der Amyloidosis wurde die Lungen-Tbc. angeführt. Gelegentlich wurden auch typische vakuoläre und hydropische Degenerationen der B-Zellen des Pankreas beobachtet mit gleichzeitiger reichlicher Lymphozyteninfiltration. In schweren Fällen von chronischem Diabetes fanden sich gangränös-eitrig Veränderungen an den Hufen. Gewichtsverluste trotz reichlicher Nahrungszufuhr, Polyurie und Polydipsie bestimmten das klinische Bild.

Bei Schafen existieren keine Berichte von primärem oder

sekundärem Diabetes. Doch beobachtete man regelrechte comatöse Zustände mit vorhergehender Unruhe und Krämpfen. Im Blut fand sich eine Hyperglykämie. Diese Bilder traten bei Schafen auf, die einer besonders schnellen Mästung unterzogen wurden. Unter der Behandlung mit Insulin erholten sich die Tiere vollständig.

Bei Schweinen wird ein interessanter Fall von Diabetes geschildert, der nach einer nekrotisierenden Enteritis, welche auf das Pankreas übergegriffen hatte, auftrat. Eine länger dauernde hochgradige Glukosurie begleitete die Erkrankung. Histologisch fand man entsprechende Inselzellnekrosen- und Degenerationen.

Hunde erkrankten an einer diabetischen Stoffwechselstörung in jedem Lebensalter, doch besteht ein deutlicher Gipfel nach dem 8. Lebensjahr. Besonders häufig trifft man die Erkrankung bei kastrierten Hündinnen. Mikroskopisch finden sich regelmäßig hydropische Degenerationen und hyaline oder amyloide Einlagerungen in das Inselgewebe. Ähnlich wie beim menschlichen Diabetes fand man auch beim Hund Verschiebungen der A:B-Zellrelation zu Gunsten der A-Zellen. Eine Verminderung von Anzahl und Größe der Inseln, bisweilen sogar deren völliges Fehlen, wurde gelegentlich beobachtet. Die Inselsklerose hat entweder entzündliche oder primär degenerative Ursachen. Bei Hunden ist der Diabetes eher eine Folge einer akuten oder chronisch rezidivierenden Pankreatitis, als einer eigentlichen Erkrankung der Inselzellen. Zu einer Pankreatitis neigen besonders fettleibige Tiere. Auf Grund der anatomischen Gegebenheiten beim Hund scheint dafür nicht so sehr ein Gallerückstau in Frage zu kommen. Da das Pankreasgewebe aktiv an der Proteinsynthese beteiligt ist, ist es eher ein Mangel an lipotropen Substanzen, welcher eine Stoffwechselstörung und den Kollaps des Pankreasdrüsengewebes bedingt. Die Inseln werden sekundär von den entzündlichen und autodigestiven Prozessen geschädigt. Häufig treten die Symptome von Seiten des Diabetes erst in den Vordergrund, wenn sich das

Tier von der Pankreatitis wieder erholt hat. Bei der chronischen Pankreatitis, wo die Schmerz- und Kollaps-symptome zurücktreten, überwiegen Polyurie und Polydipsie, verbunden mit Verdauungsstörungen und gesteigertem Appetit als erste Zeichen.

Obwohl die Symptome einer Pankreasfibrose denjenigen einer chronischen Pankreatitis ähneln, setzen sie doch gewöhnlich allmählich ein. Die Symptomatik kann von Fällen mit primärem Inselschaden nicht unterschieden werden.

Die Leber war bei diesen Diabetesformen fettig dystrophiert. Die Kupfferschen Sternzellen sind gewöhnlich frei von Fetteinlagerungen. In der Niere fand man häufig im distalen Teil der Henleschen Schleifen eine Glykogeninfiltration. Glomerulosklerose, Nephrose und Hyalinisierung der distalen tubulären Anteile mit Hyalin- und Eiweißzylindern wurden häufig beobachtet. Ebenso bestand gewöhnlich eine renale Arteriosklerose. Magen- und Darmulcera infolge der Azidose traten auf. Eine Urämie beendete gewöhnlich das Leben eines Hundes.

Bei Katzen beobachtete man einen Diabetes beträchtlich häufiger bei den männlichen Tieren. Amyloideinlagerungen standen im Vordergrund der Inselveränderungen. Da besonders Kater durch Kämpfe eitrige Wunden, Alveolarabszesse und chronische Tonsillitiden davontragen, läßt sich die sekundäre Amyloidose leicht erklären.

Aus dem oben Gesagten läßt sich entnehmen, daß ein Diabetes mellitus bei Tieren weit häufiger die Folge einer sekundären Schädigung der Inselzellen des Pankreas ist als eine primäre Erkrankung. Das gilt besonders für Rinder, Pferde, Kater und für die an einer chronischen Pankreatitis erkrankten Hunde. Nur in wenigen Fällen ist eine primäre Schädigung der Langerhansschen Inseln bei einigen Hunden und Katzen anzunehmen. Die primäre oder sekundäre Entstehung eines Diabetes bei Tieren ist klinisch schwer abzuschätzen. Nur der eine oder andere Typ mag von der Erfahrung her verdächtig sein.

Beim menschlichen Diabetes wird dem Problem der Ätiologie eine besondere Bedeutung zugemessen. Drei Gründe werden gewöhnlich angeführt: Vererblichkeit, Fettleibigkeit und hormonal bedingte Stoffwechselstörungen. Eine Pankreatitis ist weniger häufig die Ursache für einen Diabetes. So sehr die Bedeutung der Erbfaktoren beim menschlichen Diabetes betont wird, so sind doch die genetischen Studien hierüber sehr begrenzt.

Von vielleicht größter Bedeutung für die zukünftige Diabetesforschung ist die Beobachtung eines spontanen Diabetes mellitus beim Chinesischen Hamster (*Cricetus griseus*). Eine ausführliche experimentelle Arbeit, die sich auf Untersuchungen an über 30000 Tiere erstreckt, wurde im Lauf der letzten Jahre an der Children's Cancer Research Foundation in Boston durchgeführt (250,255,256). Es liegen hinreichend Beweise dafür vor, daß der Diabetes des Chinesischen Hamsters erblich ist und wahrscheinlich rezessiv übertragen wird. Betroffen sind einige bestimmte Inzuchtstämme. Das besondere Interesse der Untersucher MEIER und YERGANIAN galt der Züchtung dieser diabetischen Hamsterfamilien hinsichtlich der Vererbung der Erkrankung sowie dem Vergleich der pathologischen Befunde mit bestimmten Veränderungen beim menschlichen und tierexperimentellen Diabetes. Für die Diabetesforschung ist es von großem Wert, ein solches Laboratoriumstier zur Verfügung zu haben, an dem sich die Probleme des angeborenen Diabetes hinsichtlich seiner Pathologie, der Diagnose und der Therapie leicht studieren lassen.

Wahrscheinlich trat 1954 zum ersten Mal beim Chinesischen Hamster im Gefolge ständiger Inzucht spontan ein Diabetes auf. Zu dieser Zeit standen die vielen Nebenlinien der Hauptstämme gerade vor der vierten Generation fortlaufender Geschwisterkreuzung. Das Auftreten von Polyurie und Polydipsie, zwei der auffälligsten Symptome, steigerte sich allmählich in den folgenden Jahren. Schließlich wurde nach der sicheren pathologischen Diagnose ein umfangreiches

Züchtungsprogramm begonnen. Es wurden andere diabetische Hamsterfamilien durch mehrere Generationen rein gezüchtet, um auf diese Weise den Erbgang der Erkrankung zu klären. Vier Inzuchtstämme ("JFY, VSY, ORY, JBY") waren betroffen mit einem hohen Grad der Erkrankungshäufigkeit und schweren Symptomen. Als die Zahl der Hamster auf 100-200 angewachsen war, bestand ausreichend Klarheit über die Rolle von ein oder mehr rezessiven Genen homozygoter Vererbung. Der Durchbruch des diabetischen Erbgutes erhöhte sich, wenn von der gesamten Erbmasse 65 % homozygot vererbt wurden. Zufällig gekreuzte Tiere, die nur zu 50 % die gleichen Anlagen im Erbgut aufwiesen, zeigten kein diabetisches Syndrom. Inzucht bei der 4.-8. Bruder-Schwester-Generation steigerte die Möglichkeit des Auftretens eines Diabetes auf 90 % der Geburten. In den späteren Generationen wurde die Tendenz zu einem Diabetes so stark, daß in einzelnen Familien die Früchte schon diabetische Charakteristika aufwiesen, ehe sie geboren wurden. In der Tat starben mehrere dieser Familien infolge des Diabetes vollkommen aus.

Nach der Ansicht von YERGANIAN sind es im wesentlichen zwei rezessiv vererbte Gene, welche den erblichen Diabetes des Chinesischen Hamsters bedingen: ein Gen, das den Zuckerstoffwechsel beeinflußt und ein Gen, das Polyurie oder Diabetes insipidus hervorruft. Wenn diese beiden Gene in einem Tier zusammentreffen, so weist es bald nach der Geburt Hyperglykämie und Polyurie auf. Daneben wird die Möglichkeit diskutiert, daß eine bislang unbekannte Anzahl von Genen den Ausbruch eines Diabetes und bestimmte pathologische Veränderungen beeinflußt. Wegen der geringen Chromosomenzahl wird eine besondere Kombination von Genen angenommen.

Die Züchtung der diabetischen Hamsterfamilien war keineswegs einfach. Die Lebenserwartung nicht behandelter diabetischer Hamster beschränkte sich in schweren Fällen auf nur drei Monate. Durch äußerst sorgfältige Ernährung und

Pflege der Tiere neben einem Insulinschutz von 1-2 Einheiten pro die als Vorsichtsmaßnahme gegen übermäßige Blutungen unter der Geburt konnte die Lebenserwartung der diabetischen Hamster der normalen Lebenszeit gesunder Tiere von 30 bis 48 Monaten angenähert werden. Andere Tiere waren von einer Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoffen hinsichtlich Existenz und Fertilität völlig abhängig.

71 Würfe aus drei Generationen diabetischer Geschwister (4.-7. Inzuchtgeneration), wurden verglichen mit 70 Würfen gesunder Hamsterfamilien. Wesentliche Unterschiede in Körperlänge und Körpergewicht zwischen den Kontrolltieren und den diabetischen bestanden nicht. Im Durchschnitt betrug die Anzahl lebender Tiere eine Woche nach dem Wurf 4-6 Tiere bei den diabetischen Hamstern wie bei den normalen Kontrolltieren. Die Verluste durch Aborte, Totgeburten, Frühgeburten und Kannibalismus, besonders in den größeren Würfen, wurden bei den diabetischen Stämmen auf etwa 20-30 % geschätzt. Demnach liegen die Geburtenziffern diabetischer Eltern höher als die der normalen.

Die Fertilität und die Zahl der erfolgreichen Schwangerschaften konnten unter der Behandlung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen gesteigert, die Verluste lebend geborener Tiere verringert werden (innerhalb von 6 Monaten). Zur erfolgreichen Haltung und Wartung der diabetischen Hamster verwendeten die Autoren Phenyläthylbiguanid den SUH-Abkömmling Tolbutamid und NPH-Insulin. Phenyläthylbiguanid und Tolbutamide wurden mit dem Trinkwasser zugeführt, um plötzliche Todesfälle durch Transporte und Injektionsschocks zu vermeiden. Die diabetischen Hamster erwiesen sich im Laufe der Therapie den blutzuckersenkenden Substanzen gegenüber empfindlicher als die Kontrollen. Es wurden vergleichsweise geringere Mengen zur Normalisierung des Blutzuckerspiegels gebraucht als nötig waren, um eine Hypoglykämie bei Normaltieren zu erreichen. Das Erkrankungsalter variiert unter den vier Hauptlinien

beträchtlich. Diabetische Symptome können schon nach 18 Tagen aber auch erst nach 250 Tagen auftreten. Die Aufnahme von Nahrung und Wasser stieg auf das zwei bis dreifache. Viele Tiere erschienen dadurch aufgetrieben. Die Polyurie erreichte bei ihnen zum Teil einen erstaunlich hohen Grad. Die Tiere wiegen im Durchschnitt selten mehr als 40 Gramm. Die größte Urinmenge, die von einem unbehandelten diabetischen Hamster gesammelt wurde, betrug aber 120 ccm an einem Tag. Die Zucker-, Aceton- und Eiweißausscheidung wurde bei den Tieren laufend kontrolliert. Stärkere Eiweißverluste deuteten auf eine besonders schwere Erkrankung und kurze Lebenserwartung hin. Die Blutzuckerwerte diabetischer Hamster lagen zwischen 200 und 600 mg %, gegenüber den Normalwerten nichtdiabetischer Tiere von 102-116 mg %. Die Tiere machten durchweg einen erschöpften Eindruck und waren exsiccotisch. Die Sterblichkeit unbehandelter Tiere lag hoch. Plötzliche Todesfälle infolge geringfügiger Belastungen beim Transport der Hamster von einem Käfig in den anderen oder leichten Veränderungen der Raumtemperatur waren häufig. Auch Erblindung in einigen Fällen wurde beobachtet.

Neugeborene Hamster diabetischer Eltern und normaler Kontrolltiere wurden in kurzfristigen Abständen von 2 Stunden bis zu 14 Tagen nach der Geburt getötet, außerdem nach 18, 23 und 35 Tagen. Außer in der Nachkommenschaft des VSY-Stammes beobachtete man keine auffälligen Unterschiede zwischen den diabetischen Hamstern und den Kontrollen. Die makroskopischen Abweichungen bei den Jungtieren des VSY-Stammes betrafen lediglich die Nieren. Nierenbecken und Kelche waren beiderseits hydronephrotisch erweitert. Dieser Befund konnte schon zwei bis drei Tage nach der Geburt erhoben werden und wurde mit zunehmendem Alter der Tiere deutlicher.

Bei den pathologisch-anatomischen Untersuchungen der einzelnen Organe wurde dem Pankreas besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Histologisch ergaben laufende Vergleiche jeder

Altersstufe der Nachkommen diabetischer, praediabetischer und normaler Hamster erhebliche Unterschiede in der Zahl und Größe der Inseln. Auch das Verhältnis von A:B-Zellen war verändert. Wenige Stunden nach der Geburt waren die Inseln der Nachkommen diabetischer Hamster charakteristischerweise zahlreicher und größer. Die hyperplastisch wirkenden Langerhansschen Inseln bestanden fast völlig aus B-Zellen. Zwei Stunden nach der Geburt erschien die Proliferation der Inselzellen, erkennbar an zahlreichen Mitosen, ausgeprägter als bei den Nachkommen praediabetischer oder normaler Hamster. Im Alter von einem Tag waren die Inseln der Nachkommenschaft diabetischer Eltern etwa doppelt so groß wie bei den normalen Kontrolltieren und pro histologischen Schnitt etwa viermal so zahlreich. Fünf bis sieben Tage nach der Geburt zeigten Inselzellvergleiche zwischen den Nachkommen normaler und diabetischer Eltern schon geringere Unterschiede hinsichtlich Zahl, Größe und A:B-Zellverhältnis. Zehn bis 14 Tage später waren diese Unterschiede nahezu völlig verschwunden und das A:B-Zellverhältnis betrug 1:4 wie bei normalen Jungtieren. Bis zum 23. Tag und später veränderte sich nichts am Pankreas außer bei der VSY-Linie. Dieser Stamm war rein gezüchtet. Die ganze Nachkommenschaft zeigte klinisch 18 Tage nach der Geburt diabetische Symptome. Vom 14. Tag an beobachtete man sekundäre Inselzellhyperplasien, B-Zelldegenerationen, Karyolyse und hydropische Veränderungen. Bei den anderen Stämmen entwickelten sich diese Veränderungen erst allmählich im Laufe von Wochen. Die Inseln waren dann fast völlig degranuliert oder besaßen nur einige gut granulierte Zellen. Intrazelluläre Flecken und Streifen konnten als Glykogeneinlagerungen identifiziert werden.

Bei allen Mitgliedern des VSY-Stammes beobachtete man zunehmend mit dem Alter eine mäßige bis schwere Dilatation des Nierenbeckens und der Kelche ohne größere Parenchymkompression oder einen Verschuß der harnableitenden Wege.

Makrosomie und Visceromegalie, die bei menschlichen Neugeborenen diabetischer Mütter in der Regel angetroffen werden, fanden sich beim diabetischen chinesischen Hamster nicht.

Die beiden auffälligsten histologischen Befunde bei den Neugeborenen diabetischer Hamster waren die erheblich gesteigerte Anzahl und Größe der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Hyperplastische Inseln sind auch bei den Kindern diabetischer Mütter beim Menschen bekannt. Bemerkenswert ist, daß auch Nachkommen derjenigen diabetischen Hamster Inselhyperplasien aufwiesen, deren Blutzucker infolge einer blutzuckersenkenden Therapie normalisiert war. Demnach scheint die Entstehung der Inselhyperplasie nicht allein von der Hyperglykämie der Mutter abzuhängen, wie bisher angenommen wurde. Um die Beziehungen zwischen Inselhyperplasie und dem Schweregrad des elterlichen Diabetes, dem Einfluß des praediabetischen Stadiums und der Therapie zu erforschen, sind jedoch nach der Ansicht von H. MEIER weitere Studien erforderlich.

Von Interesse ist auch die Beobachtung einer Hydronephrose in der VSY-Linie, welche schon zwei bis drei Tage nach der Geburt sichtbar wurde. Da jeder Hinweis für einen mechanischen Verschuß der ableitenden Harnwege fehlte, wurde diese Beobachtung als eine weitere erblich bedingte Anomalie angesehen. Untersuchungen bei Menschen ergaben, daß kongenitale Anomalien bei Kindern diabetischer Mütter häufiger auftreten. Gewöhnlich manifestierte sich der Diabetes mellitus des Chinesischen Hamsters erst im jugendlichen Alter von mehreren Wochen bis Monaten, abgesehen von den milden bis mäßig schweren diabetischen Symptomen in der VSY-Linie, die schon nach 18 Tagen in Erscheinung traten. Letztere lassen sich vergleichen mit den Symptomen eines Frühdiabetes bei Kindern. Einen sogenannten angeborenen Diabetes mellitus infolge einer Aplasie der Inseln oder einer Reifungshemmung der Inselzellen, wie es für Menschen schon beschrieben wurde, konnte man beim diabetischen Hamster bisher nicht beobachten.

III. Schlußfolgerungen

=====

In dem vorangegangenen Teil der Arbeit wurde das vorhandene Schrifttum ausgewertet, um festzustellen, welche tierexperimentellen Bedingungen am ehesten geeignet sind, Vergleiche mit der Klinik anzustellen. Als Möglichkeiten, mit diabetischen Versuchstieren zu arbeiten, zeichneten sich ab:

1. Die Erzeugung eines experimentellen Diabetes durch Pankreatektomie oder durch die Verabreichung von Substanzen (in erster Linie von Alloxan und anderen Zinkkomplexbildnern), die eine Schädigung der insulinproduzierenden B-Zellen hervorrufen.
2. Die Verabreichung diabetogen wirksamer Hormone, wie Glukocorticoide, ACTH und STH.
3. Der Versuch, mit Hilfe bestimmter extremer Kostformen einen Diabetes zu erreichen.
4. Die Verwendung von Tieren, bei denen eine erbliche Diabetesbelastung vorliegt und zum Auftreten eines diabetischen Syndroms führt.

Ad 1. Die unter 1. beschriebene experimentelle Form des Diabetes erlaubt lediglich - und das auch nur mit Einschränkungen - einen Vergleich mit dem "Insulinmangel-Diabetes" des jugendlichen Diabetikers oder des pankreatektomierten Patienten. Zur Prüfung der Wirkungsweise oraler Antidiabetika, die wie die Sulfonylharnstoffe über eine Stimulierung der insulinproduzierenden B-Zellen blutzuckersenkend wirken, sind solche experimentellen Diabetesformen nicht geeignet.

Für jene experimentellen Diabetesformen, bei denen es durch die Verabreichung chemischer Substanzen zu einer elektiven Schädigung oder Zerstörung der insulinproduzierenden Pankreas-B-Zellen kam, gilt ähnliches.

Ein totaler Alloxandiabetes unterscheidet sich hinsichtlich seiner Einstufung als "Insulinmangel-Diabetes" nicht wesentlich von einem Diabetes nach Pankreatektomie. Hin-

gegen zeichnen sich gewisse Möglichkeiten ab, durch die Verabreichung niedriger Alloxandosen, wie übrigens auch durch eine Teilpankreatektomie, einen inkompletten Diabetes hervorzurufen, bei dem noch ein teilfunktionsfähiger Inselapparat vorhanden ist. Bei letzterer Versuchsanordnung lassen sich noch Blutzuckersenkungen durch Sulfonylharnstoffe nachweisen und Möglichkeiten für die Prüfung diabetogener Kostformen (siehe ad 4) erkennen.

Ad 2. Wenn es auch gelingt, durch Verabreichung der genannten Hormone ein diabetisches Syndrom auszulösen, so sind dennoch die Möglichkeiten zur Anwendung solcher experimenteller Diabetesformen für die Forschung gering. Der Grund hierfür liegt einmal in der unphysiologischen Beeinträchtigung des gesamten Endokriniums durch die erforderlichen exzessiven Hormongaben und zum anderen in der zumeist zu beobachtenden raschen Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage nach Absetzen der Hormonzufuhr.

Ad 3. Wenn man von einer einzigen Ausnahme absieht, ist es bisher nicht gelungen, allein durch die Zufuhr einer bestimmten Kost bei gesunden Tieren einen permanenten experimentellen Diabetes auszulösen. Diese Möglichkeit entfällt also praktisch zur Erzeugung einer Zuckerkrankheit am Versuchstier. Hingegen bieten sich gemäß unseren obigen Ausführungen Möglichkeiten an, durch eine Vorschädigung des Pankreas - durch Teilresektion oder durch mäßige Alloxangaben - eine "praediabetische" Stoffwechselsituation zu schaffen, die als Grundlage zu Untersuchungen diabetogener oder besser, die praediabetische Stoffwechsellage verschlechternder Kostformen dienen kann.

Auch zur Testung möglicher Schutzfunktionen oraler Antidiabetika - im Hinblick auf die Verhinderung des Auftretens eines Diabetes - wäre eine solche Versuchsanordnung unter Umständen geeignet.

Ad 4. Wie oben ausführlich geschildert wurde, zeichnen sich bei der Verwendung von Tieren, bei denen ein erblicher Diabetes zu beobachten ist, offensichtlich die günstigsten

experimentellen Bedingungen ab. Der vom Meier festgestellte und beschriebene erbliche Diabetes Chinesischer Hamster, der auf alle gebräuchlichen Antidiabetika-Insulin, Sulfonylharnstoff und Biguanide-anzusprechen scheint, wäre in hervorragender Weise geeignet, den bisher gekannten und unter ad 1 bis ad 3 aufgezeigten Schwierigkeiten der experimentellen Diabetesformen zu begegnen.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das vorhandene Schrifttum über tierexperimentelle Bedingungen, die geeignet sind, einen Diabetes zu erzeugen, auszuwerten. Dabei sollten besonders jene Diabetesformen Berücksichtigung finden, die Vergleiche mit der beim Menschen auftretenden Zuckerkrankheit gestatteten. Die in der Literatur beschriebenen Untersuchungen ließen sich in vier große Gruppen zusammenfassen.

In der ersten Gruppe wurden experimentelle Diabetesformen nach vollständiger oder teilweiser Resektion des Pankreas, nach intravenöser oder oraler Applikation von Alloxan, alloxanverwandten, alloxanähnlichen und anderen chemischen Substanzen dargestellt. Über die klinischen Symptome der Versuchstiere verschiedener Arten und Rassen wurde berichtet. Histologisch fand sich allgemein eine elektive Schädigung der B-Zellen des Inselapparates im Pankreas. Von den normalen Befunden abweichende pathologische Veränderungen an den anderen Organen, besonders an Leber und Nieren, wurden gesondert beschrieben. Während ein totaler Alloxandiabetes sich hinsichtlich seiner Einstufung als "Insulinmangel-Diabetes" nicht wesentlich von einem Diabetes nach totaler Pankreatektomie unterscheidet, bewirkt die Verabreichung niedriger Dosen des Alloxans und der anderen vorgenannten Substanzen einen inkompletten Diabetes, der einen gewissen Vergleich mit den klinischen Bedingungen

gestattet. Die chemische Wirkung des Alloxans und seiner Homologen sowie der alloxanähnlichen Substanzen auf die Schutzfunktion von SH-Verbindungen auf das Inselzink und auf Aminosäuren wurde ausführlich diskutiert.

In einer zweiten Gruppe wurden die tierexperimentellen Untersuchungen über die blutzuckersteigernde Wirkung von Hormonen zusammengefaßt. Die diabetogenen Eigenschaften einiger Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde konnten bei verschiedenen Tierarten eindeutig nachgewiesen werden. Die Hormone wurden bei diesen Versuchen in unphysiologisch hohen Dosen verabfolgt. Andere Hormone konnten nur unter bestimmten Voraussetzungen, so bei Vorschädigung des Pankreas mit Alloxan und ähnlichen Verbindungen bei gleichzeitiger Zufuhr bestimmter belastender Kostformen oder bei teilresiziertem Pankreas eine blutzuckersteigernde Wirkung entfalten. Die spontane Neigung zur Rückbildung eines hormonell erzeugten Diabetes wurde von vielen Autoren übereinstimmend beschrieben.

Die dritte Gruppe umfaßt die Versuche, allein durch Zufuhr bestimmter belastender Kostformen oder durch Dauerbelastung mit hochkonzentrierten Glukoseinfusionen einen Diabetes zu erzeugen. Von einer einzigen Ausnahme abgesehen, gelangen derartige Versuche bei gesunden Tieren bisher nicht. Bei Versuchstieren mit vorgeschädigtem Pankreas vermochte die ständige Erhöhung des Blutzuckers eine praediabetische oder diabetische Stoffwechsellage herbeizuführen, die, falls die Versuchstiere die extremen Belastungen überlebten, zur raschen Normalisierung neigte. Die pathologischen Befunde ergaben jedoch häufig Inselveränderungen, die als Glykogeneinlagerungen erkannt wurden und den pathologisch-histologischen Befunden bei verstorbenen Diabetikern glichen.

In der letzten Gruppe wurde die Literatur über das Auftreten von spontanem Diabetes mellitus bei Haus- und Laboratoriumstieren zusammengestellt. Der neueren Literatur wurde entnommen, daß bestimmte Inzuchtstämme des Chinesischen Hamsters einen erblichen Diabetes entwickeln, der

sowohl in der klinischen Symptomatik als auch in den pathologisch-histologischen Befunden Vergleiche mit dem Diabetes beim Menschen gestattet. Auf die Bedeutung eines solchen Versuchstieres für genetische, pathologische und therapeutische Studien in der Diabetesforschung wurde hingewiesen.

Herrn Prof. Dr. W. Seitz bin ich für die freundliche Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. Mehnert für sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis
=====

1. Joslin, E.P.: Treatment of Diabetes mellitus (1959) 102
2. Mehring, J.v. und Minkowski, O.: Arch.expertl.Path.
Pharmakol. 26, 371-387 (1890)
3. " " " 31,85 (1893)
4. Homanns, J.: Med.Research 30, (1914) 49-68
5. Collip, J.B., Selye, H., Neufeld, A.: Am.Jour.Physiol.
119 (1937) 289
6. Lukens, F.D.W.: Am.J.Physiol. 118 (1937) 321-327
7. " " 122 (1938) 729-733
8. Mirsky, J.A., Nelson, N., Grayman, J., Korenberg, M.:
Am.J.Physiol. 135, (1941-1942) 223-229
9. Bürger, M.: Patholog.Physiologie (1958) 96
10. Mirsky, J.A., Gitelson, S.: Endokrinologie 37 (1959) 361
11. Chernik, S.S., Scow, R.O.: Am.J.Physiol. 196 (1959)
125-131
12. Ssobolew, L.W.: Centr.allgemein.Path.u.path.Anat. 11
(1900) 202
13. Schulze, W.: Arch.Mikroskop.Anat. 56 (1900) 491-509
14. Banting, P.C., Best, C.H.: J.Lab.Clin.Med. 7 (1921-22)
251 und 464
15. Allen, F.M.: J.Metabolic Research I (1922) 5-41
16. Joslin, E.P.: Treatment of Diabetes mellitus (1959)
17. Lazarow, A.: Physiological Reviews 29 (1949) 48-71
18. Houssay, B.A.: Vitamins and Hormones 4 (1946) 187-206
19. Allen, F.M.: Glycosuria and Diabetes. Havard University
Press, Cambridge, Massachusetts, (1913)
1060 und 1065
20. Houssay, B.A.: Am.J.Med.Sci. 219 (1950) 353-367
21. Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoff-
wechselkrankheiten (1957) 250 ff.
22. Dunn, J.S., Sheehan, H.L., Mc Letchie, M.G.B.:
Lancet 1 (1943) 484-487
23. Bailey, CC., Bailey, O.T.: J.Am.Assoc. 122 (1943)
1165-1166
24. Brunschwig, A., Goldner, M.G., Allen, J.G., Gomori, G.:
Am.Med.Assoc. 122 (1943) 966
25. Goldner, M.G., Gomori, G.: Endocrinology 33 (1943)
297-308

26. Banerjee, S.: *Nature*, London 152 (1943) 329
27. Leech, R.S., Bailey, C.C.: *Jour.Biol.Chem.* 157 (1945)
525-542
28. Goldner, M.G., Gomori,: *Proc.Exp.Biol.a.Med.* 54
(1943) 287
29. Garcia Ramos,: *Rev.de la Soc.Mex.de Hist.Nat.* 5 (1944)
25
30. Goldner, M.G.: *Bull.New York Acad.Med.* 21 (1945) 44
31. Kass, E.H., Waisbren, B.A.: *Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med.*
60 (1945) 303
32. Hossay, B.A., Martinez, C.: *Science* 105 (1947) 548
33. Bailey, O.T., Bailey, C.C., Hagen, W.H.: *Am.J.Med.Sc.*
208 (1944) 480
34. Duff, G.L.: *Am.J.Med.Sci.* 210 (1945) 381-397
35. House, E.L.: *Endocrinology* 62 (1958) 189
36. Kosaka, K.: *Tohoku,J.exper.Med.* 59 (1954) 391
37. Sozuki, T., Tanaka, I., Ozaki, T.: *Tohoku,J.Exper.Med.*
58 (1958) 113
38. Hard, W.L., Carr, C.J.: *Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.* 55
(1944) 214
39. Houssay, B.A., Orias, J., Sara,I.: *Science* 102 (1945)
197
40. Kosaka, K.: *Tohoku,J.Exper.Med.* 59 (1954) 379
41. Mohnike, G., Lisewski, G.: *Endokrinologie* 38 (1959)
297 ff. und 306 ff.
42. Lukens, F.D.W.: *Physiol.Rev.* 28 (1948) 304
43. Wiener, H.: *Arch.exper.Path. Pharmak.Leipzig* 42 (1899)
375
44. Jacobs, H.R.: *Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.* 37 (1937) 407
45. Dury, A.: *Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y.* 82 (1953) 92
46. Leech, R.S., Bailey, C.C.: *Jour.Biol.Chem.* 157 (1945)
525
47. Creutzfeldt, W., Böttcher, K.: *Dtsch.med.Wschr.* (1956)
896
48. Creutzfeldt, W.: *42.Tagg.d.Path.Gesellschaft* 94 (1958)
49. Faller, A.: *Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss.* 10 (1954) 2211
50. Creutzfeldt, W.: *Z.Zellforsch.* 35 (1950) 47
51. House, E.L.: *Endocrinology* 62 (1958) 189
52. Brückmann, G.: *Endocrinology* 41 (1947) 201
53. Shultz, C.S., Duke, J.R.: *Bull.Hopkins Hosp.* 82 (1948)
20

54. Ferner, H.: Das Inselsystem des Pankreas, Stuttgart
(1952)
55. Larsson, Y.: Acta Paediatrica Vol. 45, Suppl. 106
(1956)
56. Cappellato, M., Perissonotto, B.: Boll.Soc.ital.biol.
spec. 29 (1953) 99
57. Walepole, A.L., Innes, J.R.M.: Brit.J.Pharmakol. 1
(1946) 174
58. La Barre, J., Hauquinet, J.: Compt.rend.Soc.de biol.
142 (1948) 1191
59. Goldner, M.G., Gomori, G.: Endocrinology 33 (1943) 297
60. Adams, D.M.: Med.J.Australia 36 (1949) 17
61. Hultquist, C.T.: Nord.med. 53 (1955) 975
62. Lazarow, A.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 61 (1946) 441
63. Goldner, M.G.: Bull.N.Y.Acad.Med. 21 (1945) 44
64. Griffiths, M.: Australian J.Exper.Biol.a.Med.Sci. 26
(1948) 339
65. Maske, H., Wolff, H., Stampfl, B., Baumgarten, F.:
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 266 (1952) 457-472
66. Maske, Wolff, Stampfl: Klin.Wschr. 31 (1953) 79-81
67. Okamoto, K.: Tohoku.J.Exper.Med. 61 111 (1955)
68. Constam, G.R., Leemann, W., Almsy, F.: Schweiz.Med.
Wschr. 88 (1958) 1103-1105
69. Ferner, H.: Verhandl.d.Dtsch.Gesellschaft f.Pathologie
42.Tagg.
70. Bailey, C.C., Bailey, O.T., Hagen, W.H.: Am.J.Med.Sc.
208 (1944) 480
71. Thomas, Emerson: Texas.Rep.Biol.a.Med. 3 (1945) 142
72. Goldner, M.G., Gomori, G.: Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med.
58 (1945) 31
73. Bargmann, W., Creutzfeldt, W.: Klin.Wschr. 27 (1949)
268
74. Doerr, W., Bopp, F., Kuhn, B., Quadbeck, G.: Natur-
wissenschaften 35, (1948) 125
75. Helge, H.: Verhandl.d.Dtsch.Gesellsch.f.Pathologie,
42.Tgg. (1958) 158
76. Kun, E.: J.biol.Chem. 194 (1952) 603
77. Gaede, K., Küppers-Fischer, G.: Klin.Wochschr. 26
(1948) 720
78. Brückmann, G., Wertheimer, E.: Nature 155 (1945) 267
79. Stoll, W.: Zschr. Naturforsch. 1 (1946) 592

80. Griffiths, M.: Jour.Biol.Chem. 184 (1950) 289-297
81. Patterson, J.W.: Endocrinology 45 (1949) 344
82. Patterson, J.W.: Biol.Chem. 183 (1950) 81-88
83. Patterson, J.W.; Lazarow, A.: J.Biol.Chem. 186 (1950)
141-144
84. Kadota, I.: J.Lab.a.Clin.Med. 35 (1950) 568-591
85. Creutzfeldt, W.; Detering, L., Welte, O.: Deutsch.
Med.Wochschr. 82 (1957) 1572
86. Mohnike, G.: DMW 82, 1576 ff. (1957)
87. Gepts, W.: Annales d'Endocrinology 18 (1957) 204
88. Bänder, A.: Medizin und Chemie VI (1958)
89. Silver, A.A., Nagel, H.: Maryland State Med.Journal 6
(1957) 691
90. Mehnert, H., Mayer, K., Lohe, H., Hesse, M., Farag, I.:
Medicine et Hygiene 19 (1961) 557-560
91. v.Mehring, J.: Ztschr. f.klin.med. 14 (1888) 405,
(1889) 431
92. Mc Kee, F.W., Hawkins, W.B.: Physiol.Reviews 25 (1945)
255
93. Coolen, F.: Arch.Int.de Pharm. 1 (1895) 267
94. Zuntz, N.: Arch.f.Physiol. 19 (1895) 570
95. Minkowski, O.: Arch.f.exper.Path.u.Pharm. 31 (1893) 85
96. Loewi, O.: Arch.f.exper.Path.u.Pharm. 48 (1902) 410
97. Lusk, G.: Ergebn.d.Physiol. 12 (1912) 315
98. Walker, A.M., Hudson, C.L.: Am.Jour.Physiol. 118
(1937) 130
99. Lundsgaard, E.: Biochem.Ztschr. 264 (1933) 209 u. 223
100. Lambrechts, A.: Compt.Rend.de Soc.Biol. 122-123 (1936)
72, 311 468
101. Heilmeyer, L.: Lehrbuch d.Path.Physiol. (1960) 618
102. Houssay, B.A., Magenta, M.A.: Compt.rend.soc.biol. 92
(1925) 822
103. Evans, H.M., Meyer, K., Simpson, M.E., Reichert, F.L.:
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 29 (1931-32) 857
104. Baumann, E.J., Marine, D.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
29 (1931) 1220
105. Houssay, B.A., Biasotti, A., Rietti, C.T.: Compt.rend.
soc.biol. III (1932-33) 479-481
106. Young, F.G.: J.Biochem. 32 (1938) 513
107. Young, F.G.: J.Biochem. 39 (1945) 515

108. Ogilvie, R.F.: *J.Path.Bact.* 56 (1944) 225-235.
109. Richardson, K.O.: *Proc.Roy.Soc.London B* 128 (1939-40)
153-169
110. Marks, H.P., Young, F.G.: *J.Endocrinol.* 1 (1939)
470-510
111. Lukens, F.D.W., Dohan, F.C.: *Endocrinology* 30 (1942)
175-202
112. Lukens, F.D.W., Dohan, F.C., Wolcott, M.W.:
Endocrinology 32 (1943) 475-487
113. Li, C.H., Evans, H.M., Simpson, M.E.: *J.Biol.Chem.*
159 (1945) 353 ff.
114. Wilhelmi, A.E., Fishman, J.B., Russel, J.A.: *J.Biol.*
Chem. 176 (1948) 735
115. Evans, H.M., Meyer, K., Simpson, M.E., Reichert, F.L.:
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 29 (1931-32) 857
116. Young, F.G.: *Brit.Med.J.* 2 (1944) 715
117. Young, F.G.: *Biochem.J.* 39 (1945) 515 ff.
118. Ogilvie, R.F.: *J.Endocrinol.* 4 (1944-46) 152-158
119. Young, F.G.: *Acta Med.Scand.* 135 (1949) 275-288
120. Cotes, P.M., Reid, E., Young, F.G.: *Nature* 164 (1949)
209
121. Ogilvie, R.F.: *Vitamins and Hormones* 10 (1952) 183 ff.
122. Marx, W., Simpson, M.E., Li, C.H., Evans, H.M.:
Endocrinology, 33 (1943) 102
123. Russel, J.A.: *Endocrinology* 48 (1951) 462-470
124. Houssay, B.A., Anderson, E.: *Endocrinology* 45 (1949)
625
125. Bennett, L.L., Li, C.H.: *Am.J.Physiol.* 150 (1947)
400 ff.
126. Lazarus, S.S., Volk, B.V.: *Endocrinology* 66 (1960)
702-711
127. Randle, P.J., Young, F.G.: *J.Endocrinol.* 13 (1956) 335
128. Haist, R.E.: *Diabetes* 2 (1953) 295
129. Kinash, B., Mc Dougall, J., Evans, M.A., Bryans, F.E.,
Haist, R.E.: *Diabetes* 2 (1953) 112
130. Campbell, J., Keenan, H.C., Best, C.H.: *Amer.J.*
Physiol. 126 (1939) 455
131. Campbell, J., Munroe, J.S., Hausler, H.R., Davidson,
I.W.: *Endocrinology* 53 (1953) 549
132. Conn, J.W., Louis, L.H., Johnston, M.W.: *J.Lab.Clin.*
Med. 34 (1949) 255

133. Marx, W., Simpson, M.E., Li, C.H., Evans, H.M.:
Endocrinology 33 (1943) 102
134. Becks, H., Simpson, M.E., Marx, W., Li, C.H.,
Evans, H.M.: Endocrinology, 34 (1944) 311-316
135. Viale, G.: Klin.Wochschr. (1933) 467
136. Long, C.N.H., Lukens, F.D.W.: Science 79 (1934) 569
137. Long, C.N.H., Katzin, B., Fry, E.G.: Endocrinology
26 (1940) 309
138. Ingle, D.J., Thorn, G.W.: Am.J.Physiol. 132 (1941) 670
139. Hausberger, F.X., Ramsey, A.J.: Endocrinolog 53 (1953)
423
140. Ingle, D.J., Sheppard, R., Evans, J.S., Kuizenga, M.H.:
Endocrinology 37 (1945) 341
141. Ingle, D.J., Beary, D.F., Purmalis, A.: Endocrinology
53 (1953) 221
142. Dorfman, R.I., Ross, E., Shipley, R.A.: Endocrinology
38 (1946) 178
143. Pabst, M.L., Sheppard, R., Kuizenga, M.H.:
Endocrinology 41 (1947) 55
144. Bennett, L.L., Applegarth, A.P., Li, C.H.: Proc.Soc.
Exper.Biol.Med. 65 (1947) 256
145. De Bodo, R.C., Altszuler, N.: Physiol.Rev. 38 (1958)
389
146. De Bodo, R.C., Sinkoff, M.W.: Diabetes 3 (1954) 87
147. Hills, O.W., Power, M.H., Wilder, R.M.: Diabetes 1
(1952) 351
148. Frawley, T.F.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 61 (1955) 464
149. Owen, J.A., Engel, F.L.: Endokrinologie 37 (1959) 350
150. Lazarus, S.S., Bencosme, S.A.: Proc.Soc.Exper.Biol.
Med. 89 (1955) 114
151. Latotzki, H.: Endokrinologie 40 (1960) 53
152. Conn, L.: J.Lab.Clin.Med. 33 (1948) 651
153. Wallentin, P., Braunsteiner, H.: Wien.Z.inn.Med. 37
(1956) 474
154. Blum, F.: Arch.Physiol. 90 (1902) 617
155. Grollmann, A., Slaughter, D.: Cushny's Pharmacology
a.Therapeutics J.& A.Churchill, London,
13th.ed. (1947) 492
156. Cori, C.F.: Harvey Lectures 1, (1945-46) 253
157. Bernard, C.: zitiert nach Ogilvie, Vitamins a.Hormones
10 (1952) 183
158. Evans, C.L., Tsai, C., Young, F.G.: J.Physiol. 73
(1931) 81

159. Donnhofer, C., Macleod, J.J.R.: Proc.Roy.Soc.
London B 110, (1932) 141
160. Folkow, Euler, S.v.: Circulation Res. 2 (1954) 191
161. Redgate, Gellhorn,: Am.J.Physiol.(1953) Nr.174 S.475
162. Kugelman, B.: Klin.Wochschr. (1931) 59
163. Holzbauer, M., Vogt, M.: Brit.J.Pharm. 9 (1954) 249
164. French, E.B., Kilpatrick, R., Wood, D.R.: J.Physiol.
128 (1955) 72
165. Joslin, E.P., Lahey, F.H.: Am.J.Med.Sci. 176 (1928) 1
166. Wilder, R.M.: Arch.Int.Med. 38 (1926) 236
167. Joslin, E.P.: Treatment of Diabetes mellitus (1959)
S. 127
168. Houssey, B.A.: Vitamins and Hormones 4 (1946) 187
169. Houssay, B.A., Anderson, E.: Endocrinology 45 (1949) 627
170. Foâ, P., Galansino, G., Weinstein, H.P., Magill, A.M.:
Am.J.Physiol. 179 (1954) 636
171. Ingle, D.J.: Endocrinology 29 (1941) 838
172. Lewis, J.T., Foglia, V.G., Rodriguez, R.R.:
Endocrinology 46 (1950) 111
173. Houssay, B.A.: Brit.Med.J. 2 (1951) 505
174. Bürger, M.: Z.Inn.Med. 2 (1947) 311
175. Murlin, J.R.: Soc.Exper.Biol.a.Med. 26 (1929) 485
176. Sutherland, E.W., De Duve, C.: J.Biol.Chem. 175 (1948)
663
177. Caede, K., Ferner, H., Kastrup, H.: Klin.Wschr. 28
(1950) 388
178. Itallie, T.B. van, Felber, J.P., Hoet, J., Renold, A.E.:
Diabetes 8 (1959) 94
179. Staub, A., Sinn, L., Behrens, O.K
180. Salter, J.M., Davidson, J.W.F., Best, C.H.: Fed.Proc.
15 (1956) 160
181. Logothetopoulos, J., Sharma, D.B., Salter, J.M.,
Best, C.H.: New.England.J.Med. 261 (1959)
423-426
182. Ingle, D.J., Beary, D.F., Purmalis, A.: Proc.Soc.
Exper.Biol.Med. 85 (1954) 432
183. Root, M.A.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 87 (1954) 108
184. Cavallero, C., Malandra, B.: Acta Endocriol. 13 (1953)
79
185. Elrick, H., Rachiele, F.J., Hlad, C.J.: Diabetes 7
(1958) 129

186. Kracht, J.: Naturwissenschaften 42 (1955) 50
187. Salter, J.M., Davidson, I.M.F., Best, C.H.: Fed.Proc.
15 (1956) 160
188. Salter, J.M., Davidson, I.M.F., Best, C.H.: Diabetes
6 (1957) 248
189. Lazarus, S.S., Volk, B.W.: Endokrinologie 37 (1959)
362
190. Sarcione, E.J., Sokal, J.E., Gerszi, K.E.:
Endocrinology 67 (1960) 337
191. Holt, C.v.: Verh.d.Dtsch.Gesellschaft f.Path. 42. Tagg.
S. 46
192. Holt, C.v., Holt, L.v., Kröner, B., Kühnau, J.:
Ciba Found.Coll. End. 9 (1956) 14
193. Grafe, E.: Ernährungs u.Stoffwechselkrankheiten (1959)
559
194. Creutzfeldt, W.: Beitr.path.Anat. Jena 113 (1953) 133
195. Maclean, N., Ogilvie, R.S.: Diabetes 4/5 (1955) 367
196. Gepts, W.: Acta,Med.Belg. Bruxelles (1952) 3-108
197. Kenny, A.J.: J.Endocrin.Metab. 15/9 (1955) 1089
198. Ammon, R., Dirscherl, W.: Fermente, Hormone, Vitamine
11 (1960) 32
199. Mirsky, I.A., Broh-Kahn, Perisutti, Brand: Recent
Progr.Horm.Res. 13 (1957) 429
200. Somogyi, M.: Am.J.Med. 28 (1959) 192
201. Moloney, Coval: Biochem.J. 59 (1955) 179
202. Mirsky, I.A.: Metabolism Baltimore 5 (1956) 138
203. Ditur: New England J.Med. 251 (1954) 13
204. Hofmeister, F.: Arch.exptl.Path.Pharmakol. 25 (1889)
240
205. Houssay, B.A., Martinez, C.: Science 105 (1947) 548
206. Lazarow, A.: Physiol.Revs. 29 (1949) 48-74
207. Wyshak, C.H., Chaikoff, I.L.: J.Biol.Chem. 200 (1953)
851
208. Garner, R.J., Roberts, R.: Biochem.J. 59 (1955) 224
209. Diamare, V.: Intern.Monatschr.f.Anat.u.Physiolog. 16
(1899)
210. Marassini, A.: Arch.Ital.de Biol. 48 (1907) 369
211. Jarotzky, A.: Virch.Arch. 156 (1899) 409
212. Corpaci, A.: Lo sperimentale Arch.di biol.norm,e
pathol. 86 (1932) 129

213. Meneghini, T.: Ginecologia 5 (1939) 539
214. Conn, J.W.: Proc.Am.Diab.Assu. 9 (1949) 61
215. Wissler, R., Findler, J., Frazier, L.: Proc.Soc.
Exp.Biol.a.Med. 71 (1949) 308
216. Homans, J.: J.Med.Res. 30 (1914) 49
217. Allen, M.: Glycosuria and Diabetes.W.M.Leonard,
Boston (1913)
218. Thomas, T.: Anat.Rec. 82 (1942) 327
219. O'Leary, J.L., Anat.Rec. 45 (1930) 27
220. Evans, C.: J.Physiol. 77 (1933) 189
221. Woerner, A.: Anat.Rec. 71 (1938) 33
222. Gomori, G., Friedmann, N.B., Caldwell, D.W.: Proc.
Soc.Exper.Biol.Med. 41 (1939) 567
223. Peterson, C.A.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 70 (1949) 352
224. Fischer, B.F.Z.Pathol. 17 (1915) 218
225. Astwood, E., Flynn, J., Kryer, O.: J.Clin.Investigation
21 (1942) 621
226. Ingle, D.J., Endocrinology 39 (1946) 43
227. Verzar, F., Kuthy, A. von: Arch.f.d.ges.Physiol. 225
(1930) 606
228. Butsch, W.L.: Am.J.Physiol. 108 (1934) 639
229. Dohan, F.C., Lukens, F.D.W.: Endocrinology 42 (1948)
244
230. Weichselbaum, A.: Wien.Klin.Wschr. 24 (1911) 153
231. Weichselbaum, A., Stangl, E.: Wien.Klin.Wschr. 14
(1901) 968, (1902) 15 969
232. Lane, M.A.: Am.J.Anat. 7 (1907) 409
233. Bensley, R.R.: Am.J.Anat. 12 (1911) 297
234. Ogilvie, R.J.: J.Bact.a.Path. 61 (1949) 607
235. Duff, G., Toreson, W.: Endocrinology 48 (1951) 298
236. Warren, S.: The pathology of diabetes mellitus,
Philadelphia 1938
237. Warren, S., Le Compte, P.: " 1952 "
238. Copp, E., Barclay, A.: J.Metabol.Res. 4 (1949) 445
239. Best, C.H., Campbell, J., Haist, R.E., Ham, A.W.:
Physiol. 101 (1942) 17
240. Theodossiou, A.: Beitr.z.path.Anat. 116 (1956) 369
241. Williamson, H.R.: Diabetes 9 (1960) 471
242. Link, R.P.: Amer.J.Vet.Res. 14 (1953) 150

243. Grafe, E., Meythaler, F.: Arch.exper.Path.u.Pharm.
125 (1927) 181
244. Barron, S., State, D.: Arch.Path. 48 (1949) 297
245. Jacobs, H.B., Colwell, C.A.: Am.J.Physiol. 116 (1936)
194
246. Vining, K.K.: J.Lab.a.Clin.Med. 34 (1949) 1760
247. Brown, E.M., Doahn, F.C., Freedmann, L.R., De Moor, P.,
Lukens, F.D.W.: Endocrinology 50 (1952) 644-655
248. Corréà, P.R., Marques, M., Wagner, E.M.: Endocrinology
66 (1960) 731
249. Meier, H.: Diabetes Vol. 9, 6 (1960) 485
250. Meier, H., Yerganian, G.: Proc.Soc.Exper.Biol. a.Med.
100 (1959) 810-815
251. Smith, H.A., Jones, T.C.: Veterinary Pathology,
Philadelphia Lea and Febiger (1957) 632
252. Nieberle, K. u. Cohrs, P.: Lehrbuch d.spez.Pathol.Anat.
d.Haustiere 3 (1949) 413
253. Hjärre, A.: Berl.tierärztl.Wochschr. 26 (1910) 389-390
254. Wilkinson, J.S.: Vet.Rev.and Annot. 3 (1957) 69-96,4
(1958) 93-117
255. Yerganian, G.A., Meier, H.: Fed.Proc. 18 (1959) 514
256. Meier, H., Yerganian, G.A.: Diabetes Vol. 10, Nr. 1
(1961) 12 ff., 19 ff.

Lebenslauf

Ich, Karl-Erich Brinkmann, wurde am 7. Juni 1937 als Sohn des Facharztes für Orthopädie Dr. med. Erich Brinkmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Deters in Hamburg geboren.

Von 1943 bis 1945 besuchte ich die Grundschule in Bad Gandersheim am Harz, von 1945 bis 1948 die Grundschule Röbbek in Hamburg. 1948 trat ich in das Staatliche Christianeum, Oberschule für Jungen, in Hamburg-Bahrenfeld ein, an dem ich 1956 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung des Krankenpflegedienstes am Hamburger Hafenkrankenhaus konnte ich mich zum Sommersemester 1956 an der Universität Würzburg immatrikulieren, an der ich am Ende des Sommersemesters 1958 die ärztliche Vorprüfung bestand. Zwei klinische Semester studierte ich an der Universität Hamburg, die letzten vier Semester an der Universität München. Im Dezember 1961 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

